

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİT ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr.HASAN ERGENÇ

2015

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
NÖTROFİL/LENFOSİL VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HASAN ERGENÇ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. HAKAN CİNEMRE**

2015

TEZ ONAYI

‘AkutPankreatit Şiddetini Değerlendirilmesinde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranının Rolü’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 17.07.2014 tarih ve 71522473/050.01.04/64 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.

BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 17.07.2014 tarih ve 71522473/050.01.04/64 sayılı oturumda görüülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 20/04./2015

HASAN ERGENÇ

İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yazım aşamasında bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Hakan Cinemre' ye, Sayın Prof. Dr. Erkan Parlak' a, Sayın Doç. Dr. Mustafa İhsan Uslan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e, Sayın Doç. Dr. Savaş Sipahi'ye, Sayın Doç. Dr. Mehmet Çölbay'a, Sayın Doç. Dr. Meltem Baykara'ya, tüm uzman hekimlerine,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Emine Ülkü Akçay, Dr. Aysel Gürkan Toçoğlu, Dr Sümeyye Korkmaz, Dr Mehmet Yıldırım ve Dr Zeynep Ertürk,ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma,

Asistanlık süresince dostluğunu ve tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve her türlü konuda destek olan Dr Saadet Sayan'a,

Varlıkları ile hayatıma renk katan ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli dostlarım Dr Ahmet Öztürk ve Dr Sinan Demirel'e,

Hekimlik mesleğine sahip olmamda ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili abim Mehmet Akif Ergenç'e teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Hasan ERGENÇ

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Akut pankreatit, pankreas parankiminin inflamatuvar bir hastalığıdır. Tıptaki gelişmelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Kliniği değişken olup, etyolojisi bilinmekle birlikte patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde günümüzde halen kullanılabilen özgül bir biyokimyasal parametre yoktur. Bu çalışmanın amacı Akut Pankreatit hastalarında subklinik inflamasyonun bir göstergesi olan nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranlarının (PLO) hastalık şiddetini değerlendirmede ve progresyonunun takibinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Gastroenteroloji servisine yatırılıp takip edilen akut pankreatit tanısı konan 200 hastanın dosyaları geriye dönük taranarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 0. Saat ve 48. saatlerdeki, hemogram, biyokimya ve C- reaktif protein değerleri statistical package for social sciences for Windows 18,0' (SPSS 18.0 İnc) programına kaydedildi. Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranları hesaplanarak veriler analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilme kriterlerimize uyan 200 hastanın 72'si (%36) erkek, 128'i (%64) kadın iken, 35 sağlıklı gönüllünün 18'i (%51) erkek, 17'si (%49) kadın idi. Her iki grup arasında cins açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubunun yaş ortalaması 60.17 ± 17.19 , kontrol grubunun yaş ortalaması 46.68 ± 16.96 idi.

NLR ortalaması hasta grupta $9,84\pm 9,60$ iken kontrol grubunda $2,00\pm 0,86$ idi. Hasta grubunda NLR düzeyi yüksek bulunmuş olup, cut-off değeri 2,85 olarak bulundu. (sensitivite %86 ve spesifite %88). Hastalık şiddeti açısından NLR ortalaması açısından anlamlı değişiklik bulunmazken, 48 saat içinde NLR ortalamasındaki düşme grupları arasında anlamlı bulundu. Çalışmamızda geliş NLR parametresi için cut-off değeri 2,85 olarak seçildiğinde hastalık şiddeti açısından testin tanı değeri %86 sensitif ve %88 spesifik olarak bulundu (grafik 2) ($p=0,02$, $R^2:0,61$).

PLR ortalaması hasta grupta $0,23\pm 0,18$ iken kontrol grubunda $0,12\pm 0,04$ idi. Hasta grubunda PLR ortalaması anlamlı olarak yüksek olup, cut-off değeri 0,14 olarak

bulunmuştur (sensitivite %64 ve spesifite %62). Hastalık şiddeti ve PLR ortalaması arasında sadece hafif ve diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu. 48 saat içinde PLR ortalamasında düşüklük anlamlı bulunmadı.

SONUÇ: İnflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilen ve prognostik öneme sahip olduğuna dair yayınlar bulunan NLO ve PLO' nun akut pankreatit tanısında NLO ve PLO yüksekliğinin anlamlılığı gösterildi. Ancak sadece NLO düzeyinde ilk 48 saat içerisindeki değişiklik hastalık şiddeti ile ilişkili bulduk. Bu yönü ile Atlanta sınıflaması' na benzer şekilde kullanılabilir kolay uygulanabilen ve ulaşılabilen bir parametre olarak NLO' ya çalışmamızda dikkat çekmek istiyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Akut pankreatit, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, prognostik faktörler

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreatic parenchyma. Despite advances in medicine it is a major source of morbidity and mortality. Whether its clinic is variable, the pathogenesis has not been understood thoroughly though its etiology has been known. Today there is presently no specific biochemical parameters which can be used in diagnosis and determining the severity. In this study we aim at demonstrating whether we can use neutrophil lymphocyte ratio (NLO) and platelet-lymphocyte ratios that is an indicator of subclinical inflammation in the patients with acute pancreatitis as a parameter in monitoring the disease severity and progression.

MATERIALS AND METHOD: 200 patients diagnosed with acute pancreatitis, hospitalized and monitored in gastroenterology service, whose files had retrospectively been studied were included in the study. In 0 and 48 hours the hemogram, biochemistry and C-reactive protein values of the patients were recorded into statistical package program for social sciences for Windows 18,0' (SPSS 18.0 Inc). Data were analysed by calculating neutrophile lymphocyte rate and platelet lymphocyte ratios

RESULTS: 200 patients complying with our criteria, 72 (36%) of whom were male, 128 (64%) of those were female; 18 (51%) of 35 healthy volunteers were male and 17 (49%) were female. No statistically significant difference between both groups was determined in terms of gender (sex) ($p>0,05$). The average age of the patients was $60,17\pm 17,19$; the average age of the control group was $46,68\pm 16,96$.

The average of NRL was $9,84\pm 9,60$ in the patient group but $2,00\pm 0,86$ in the control group. Whether NRL level was found high in the patient group the cut-off value was found as 2,85(Sensitivity: 86% and specificity: 81%). Although no significant change was found in terms of the average of NRL with respect to the disease severity, the decrease in the average of NRL among the groups was found significant in 48 hours. In our study when the cut-off value for NRL parameter was selected as 2,85 the diagnosis value of the test was determined as sensitive at the rate of 86% and specific at the rate of 88% (grafik 2) ($p=0,02$, $R^2:0,61$).

While the PRL average in the patient group was $0,23\pm 0,18$ it was $0,12\pm 0,04$ in the control group. Whether the PRL average was high in the patient group, the cut-off value was found to be 0,14 in the control group (sensitivity 64% and specificity %62). The difference only between the disease severity and the PRL average was found slight but among the groups a significant difference was determined. The lowness in PRL average in 48 hours was not found significant.

CONSEQUENCE: The significance of the NLO and PLO elevation (highness) has been demonstrated in the diagnosis of acute pancreatitis, other than that there have been publications in which it is reported that NLO and PLO have increased in inflammatory diseases and have had prognostic importance. However, we have found that only the change in NLO level in first 48 hours could be associated with the disease severity. In our study we would like to draw attention to NLO as a parameter that can be used, applied and accessed easily in the similar way as Atlanta Classification with this aspect.

KEY WORDS: Acute pancreatitis, neutrophile / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, prognostic factors.

KISALTMALAR

| | |
|---------|--|
| NLO | Nötrofil Lenfosit Oranı |
| PLO | Platelet Lenfosit Oranı |
| SPSS | Statistical Package for Social Sciences |
| CRP | C-Reaktif Protein |
| ERCP | Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatografi |
| PSTI | Pankreatik Sekretuvar Tripsin İnhibitörü |
| TAP | Tripsinojen Aktive Edici Peptit |
| PSTI | Pankreatik Sekretuvar Tripsin İnhibitörü |
| SPINK 1 | Serine Proteaz inhibitörü Kazal Tip 1 |
| ARDS | Akut Respiratuar Distres Sendromu |
| TNF | Tümör Nekroz Faktör |
| PLA 2 | Fosfolipaz A2 |
| CFTR | Kistik Fibrozis Transmembran Conductan Regülatör |
| PNL | Polimorfonükleer Lökosit |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| ALT | Alanin Aminotransferaz |
| MRCP | Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi |
| MR | Manyetik rezonans |
| EUS | Endoskopik Ultrasonografi |
| CFTR | Kistik Fibroz Transmembran Regulator |
| MPV | Ortalama Platelet Volümü |
| LDH | Laktat Dehidrogenaz |
| BBT | Bilgisayarlı Batın Tomografisi |
| USG | Ultrasonografi |

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| KISALTMALAR..... | viii |
| İÇİNDEKİLER..... | ix |
| TABLolar | xi |
| ŞEKİLLER..... | xi |
| GRAFİKLER | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Pankreasın Anatomisi..... | 3 |
| 2.2. Pankreasın bölümleri | 3 |
| 2.3. Pankreasın damarları | 5 |
| 2.4. Pankreasın lenfatikleri | 6 |
| 2.5. Pankreasın sınırları | 7 |
| 2.6. Pankreasın kanalları | 8 |
| 2.7. Pankreas Fizyolojisi | 8 |
| 2.8. Akut Pankreatit..... | 10 |
| 2.8.1. Tanım..... | 10 |
| 2.8.2. Etyoloji..... | 11 |
| 2.8.3. Patogenez..... | 16 |
| 2.8.4. Patofizyoloji..... | 20 |
| 2.8.5. Klinik | 22 |
| 2.8.6. Tanı | 23 |
| 2.8.6.1. Laboratuvar | 23 |
| 2.8.6.2. Radyoloji ve diğer testler | 26 |
| 3. KAN ELEMANLARI..... | 36 |
| 3.1. Nötrofil:..... | 36 |
| 3.2. Lenfosit:..... | 36 |
| 3.3. Trombositler:..... | 36 |

| | | |
|------|--|----|
| 3.4. | Nötrofil / Lenfosit Oranı: | 37 |
| 3.5. | Platelet / Lenfosit Oranı: | 37 |
| 4. | GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 38 |
| 4.1. | Araştırmanın Etik Yönü | 38 |
| 4.2. | İstatistiksel Analiz | 38 |
| 4.3. | Çalışma Grubu..... | 38 |
| 4.4. | Akut Pankreatit tanısı ve şiddet değerlendirmesi | 39 |
| 5. | BULGULAR..... | 41 |
| 6. | TARTIŞMA | 48 |
| 7. | KAYNAKLAR | 54 |

TABLÖLAR

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|------------------------|
| Tablo 2-1 Akut Pankreatit Etyolojisi..... | 12 |
| Tablo 2-2 Hiperamilazemi ve hiperamilazüri nedenleri..... | 24 |
| Tablo 2-3 Ranson Kriterleri..... | 31 |
| Tablo 2-4 Modifiye Glasgow Kriterleri. | 31 |
| Tablo 2-5 APACHE II skorlama sistemi..... | 33 |
| Tablo 2-6 Akut pankreatit ve komplikasyonlarının Atlanta sınıflaması ⁽⁷⁸⁾ | 34 |
| Tablo 5-1 Hasta ve kontrol grubunu bazı demografik ve biyokimyasal özellikleri ... | 41 |
| Tablo 5-3 Hasta ve kontrol grubunun geliş NLR ve PLR düzeyleri arasındaki ilişki. | 43 |
| Tablo 5-4 Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun cut-off değerleri | 44 |
| Tablo 5-5 Hasta grubunda hastalık şiddetlerine göre bazı geliş biyokimyasal değerleri | 45 |
| Tablo 5-6 Hasta grubunda hastalık şiddeti ile başvuru anındaki bazı biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki | 45 |
| Tablo 5-7 Hafif ve şiddetli grupta NLR ortalamasının geliş ve 48. saatleri arasındaki ilişki..... | 46 |
| Tablo 5-8 Hafif ve şiddetli grupta PLR ortalamasının geliş ve 48. saatleri arasındaki ilişki..... | 47 |

ŞEKİLLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|------------------------|
| Şekil2-1 Pankreasın anatomik konumu | 3 |
| Şekil2-2 Pankreasın bölümleri..... | 4 |
| Şekil2-3 Pankreasın arterleri (4) | 5 |
| Şekil2-4 Pankreasın venleri (4)..... | 6 |
| Şekil2-5 Pankreasın lenfatik drenajı (4) | 7 |
| Şekil2-6 Pankreasın innervasyonu (4) | 7 |
| Şekil2-7 Pankreas kanalları (5)..... | 8 |

| | |
|---|----|
| Şekil2-8 Akut pankreatitide Gray-Turner ve Cullen arazi | 23 |
| Şekil2-9 AP’de BT’de pankreas başında nekrotik kitle mevcut | 27 |
| Şekil2-10 AP’de BT’de pankreasda ödem ve şişlik mevcut..... | 27 |
| Şekil2-11 AP’de axial BT’de pankreas ve retroperitoneal dokuda ödem..... | 28 |

GRAFİKLER

Sayfa No

| | |
|--|----|
| Grafik-1: Hastalık etyolojisi | 43 |
| Grafik-2: NLR-PLR Roc Eğrileri | 44 |
| Grafik-3: Hastalık Şiddetine Göre Geliş NLR ROC Eğrisi..... | 47 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin (amilaz ve lipaz) çeşitli nedenlerle pankreas içinde aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendisini sindirmesiyle karakterizidir. Buna ikincil serumpankreatik enzim düzeylerini yükselten, karın ağrısı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır.

Akut pankreatit tanısı 1992'de Atlanta sempozyumunda belirlenen karın ağrısı ve serum amilaz veya lipaz seviyelerinin normalin 3 katı olması kriterleri ile konur. Bu sempozyuma göre, akut pankreatit hafif, şiddetli olmak üzere ikiye ayrılır. Toplumda akut pankreatit % 70-80 oranında hafif, % 20-30 oranında ise şiddetli olarak görülmektedir. Bu tablonun patolojisi, hafif interstisyel ödemden ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar gidebilen bir yelpaze sergileyebilir.

Etyoloji, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Akut pankreatit olgularının % 70-80' den alkol ve safra kesesi taşları sorumlu tutulmaktadır. Batı ülkelerinde, alkol akut pankreatit etiolojisinde ilk sırada yer alırken, ülkemizde biliyer nedenler başı çekmektedir.

Akut pankreatitin klinik şiddetini ve prognozunu belirlemek için günümüzde çok çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Akut pankreatitte en sık kullanılan skorlama sistemi Ranson'dur. Ranson kriterleri hastaların başvuru anı ve 48. saatteki bazı klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesine dayanır. Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), akut pankreatitin şiddetini ve prognozunu belirlemeye yarayan yeni geliştirilen bir başka skorlama sistemidir. Ranson skorundan farklı olarak başvurunun ilk 24 saatinde değerlendirme yapılabilmesi ve kolay uygulanabilir olması gibi avantajları vardır. BISAP skorlaması Ranson skorlamasından farklı olarak daha az sayıda ve kolay ulaşılabilir beş parametre kullanılarak hesaplanabilmektedir. Şunu da belirtmek gerekir ki BISAP parametrelerinden biri olan SIRS hesaplanırken dört parametreye gereksinim duyulmaktadır. APACHE II ise daha genel bir skorlama sistemidir; ilk başvurudan itibaren hastaların bazı fizyolojik işlevleri ve genel sağlık durumlarına göre 24 saat ara ile değerlendirilmelerini sağlar. Balthazar sınıflaması anatomik yapıları daha iyi

tanımlar ve pankreatik inflamasyon, nekroz gibi komplikasyonları ortaya koyabilir.

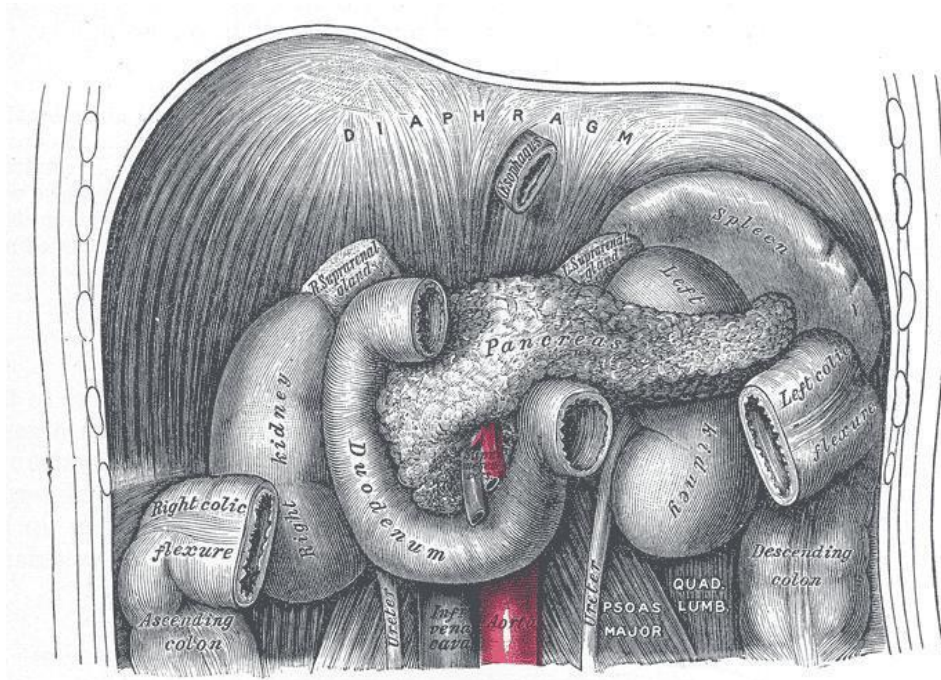
Endojen inflamatuvar mediyatörlerin akut pankreatit patogenezinde önemli rolleri vardır. Bunların en iyi bilinenlerinden biri olan interlökin-6 (IL-6) inflamasyona ve travmaya erken tepki olarak ortaya çıkar ve başta C-reaktif protein (CRP) olmak üzere karaciğerde akut faz proteinlerinin yapılmasını sağlar. Organizmanın inflamasyona erken tepkisini belirlemek için IL-6 düzeyini, akut faz yanıtı belirlemek için serum CRP düzeyini ölçmek yararlı olacaktır.

Akut pankreatit günümüzde önemli morbidite ve mortaliteye yol açtığından yukarıdaki skorlama ve inflamatuvar mediyatörler sayesinde akut pankreatit şiddetinin önceden belirlenmesi çok önemlidir. Böylece erken tanı ve tedavi ile mortalite azalmaktadır. Bu çalışmada ki amacımız NLO ve PLO'nun akut pankreatitin erken dönemde şiddetini ve prognozunu belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilirliğini, diğer skorlama yöntemleri ile kıyaslayarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Anatomisi

Pankreas 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, karın arka duvarında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr olup, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. Pankreas midenin arkasında, solunda dalak sağında duodenum, olmak üzere retroperitonda transvers olarak uzanım gösterir (1). (Şekil 2-1)



Şekil2-1Pankreasın anatomik konumu

2.2. Pankreasın bölümleri

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde, kuyruk ve uncinata process olarak 5 bölüme ayrılır (2). (Şekil 2-2)

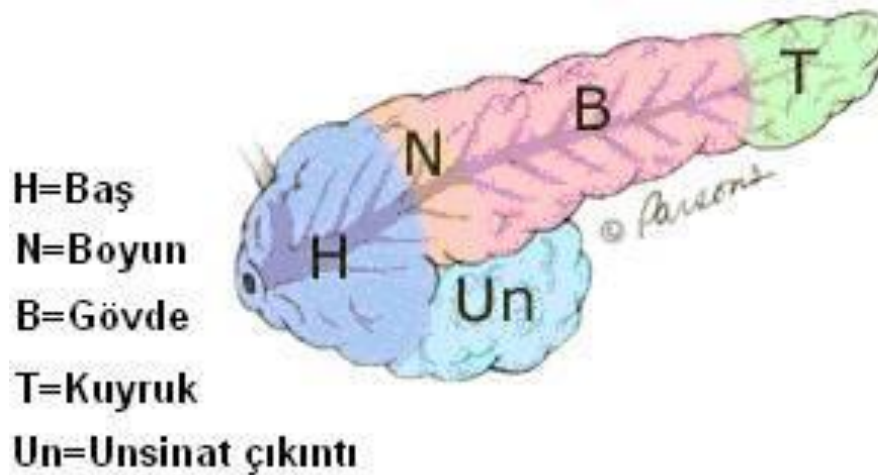
Baş: İkinci lomber vertebranın hemen sağında duodenum kavsii içinde yer alır. Pankreas başının içinden genellikle koledok kanalının son kısmı geçer. Pankreas başının arkasında vena kava inferior, distal koledok ve sağ böbreğin damarları yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

Boyun: Pankreasın görece daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta, superior mezenterik ven, splenik ven ve vena porta bulunur. Genişliği ortalama 2cm'dir.

Gövde: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ve Treitz ligamanı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda hepatik arter ve çöliak aks, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtölüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Görece mobil olup dalak hilusuna kadar uzanır.

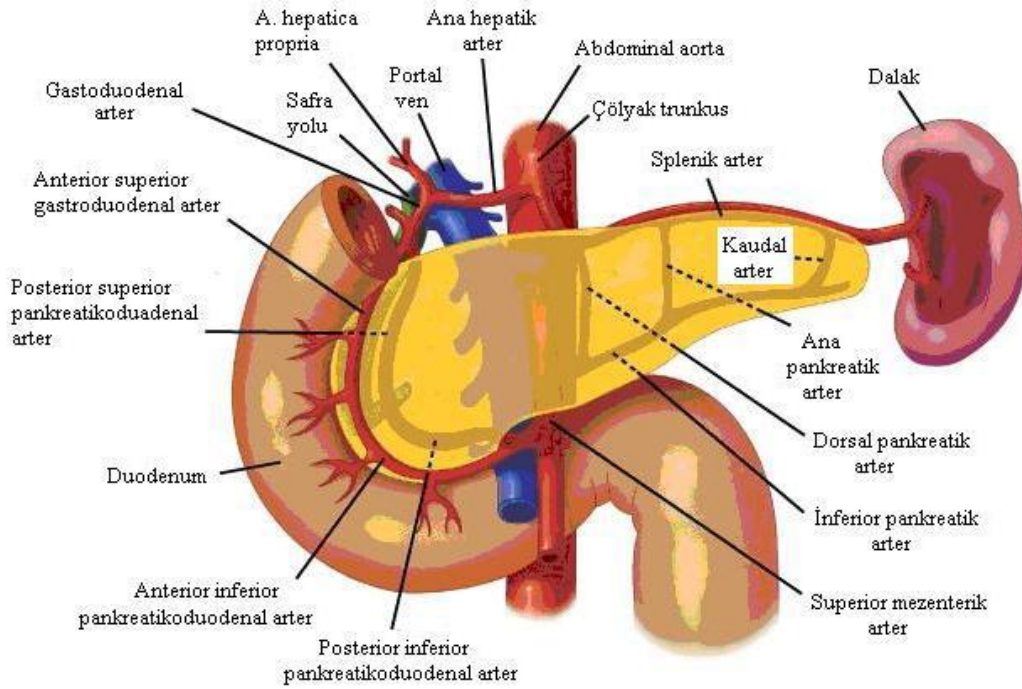
Processus Uncinatus: Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, inferior vena kava ve aortun önünde yer alır. Sagittal kesitte uncinata process aort ve superior mezenterik arterin arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Uncinate process her insanda olmayabilir.



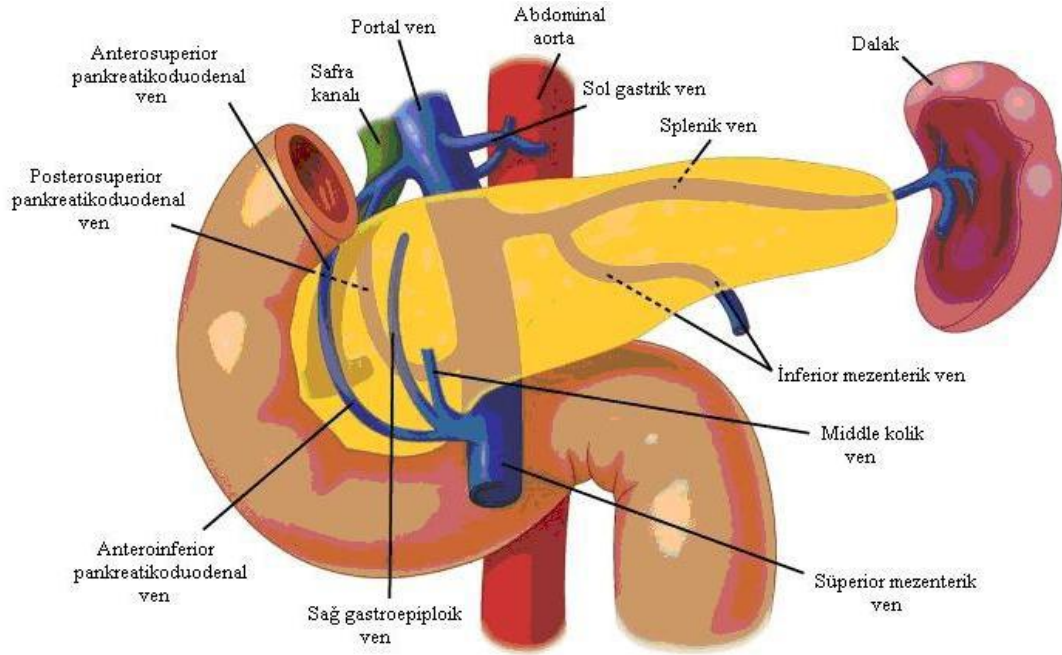
şekil2-2Pankreasın bölümleri

2.3. Pankreasın damarları

Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir. (Şekil 2-3) Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyredir. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür (3). (Şekil 2-4)



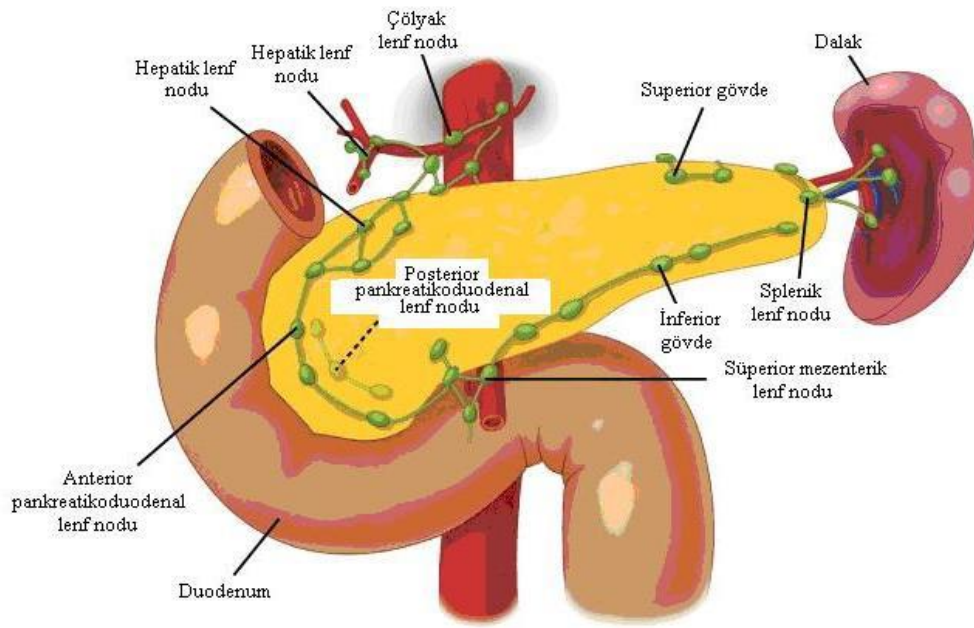
Şekil2-3Pankreasın arterleri (4)



Şekil2-4Pankreasın venleri (4)

2.4. Pankreasın lenfatikleri

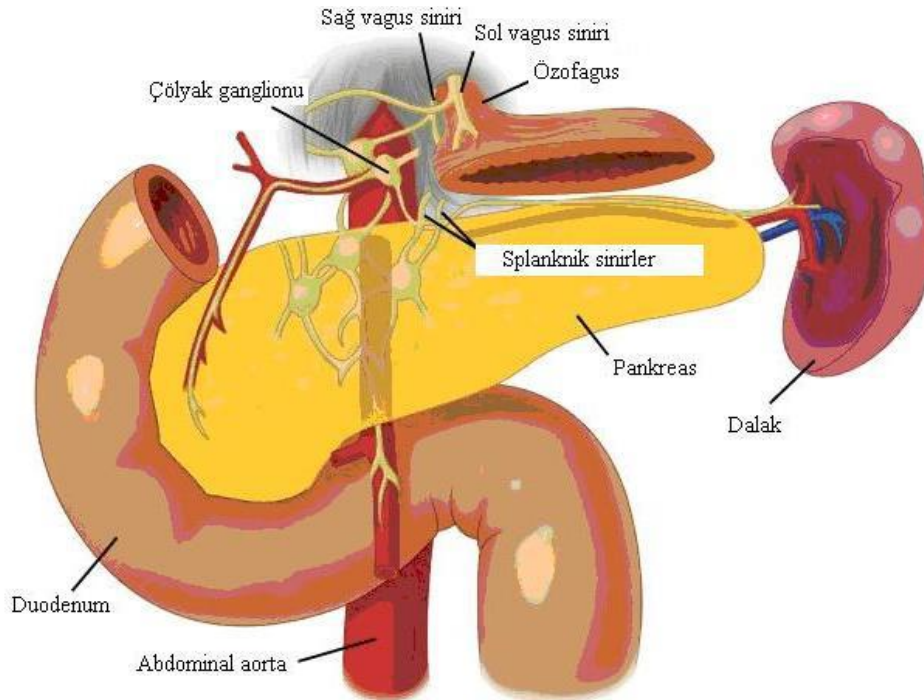
Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları genellikle damarlara paralel uzanım gösterir. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine dökülür. Bazı lenfatik kanallar ise pankreastan çıkıp direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir (Şekil 2-5).



Şekil2-5Pankreasın lenfatik drenajı (4)

2.5. Pankreasın sinirleri

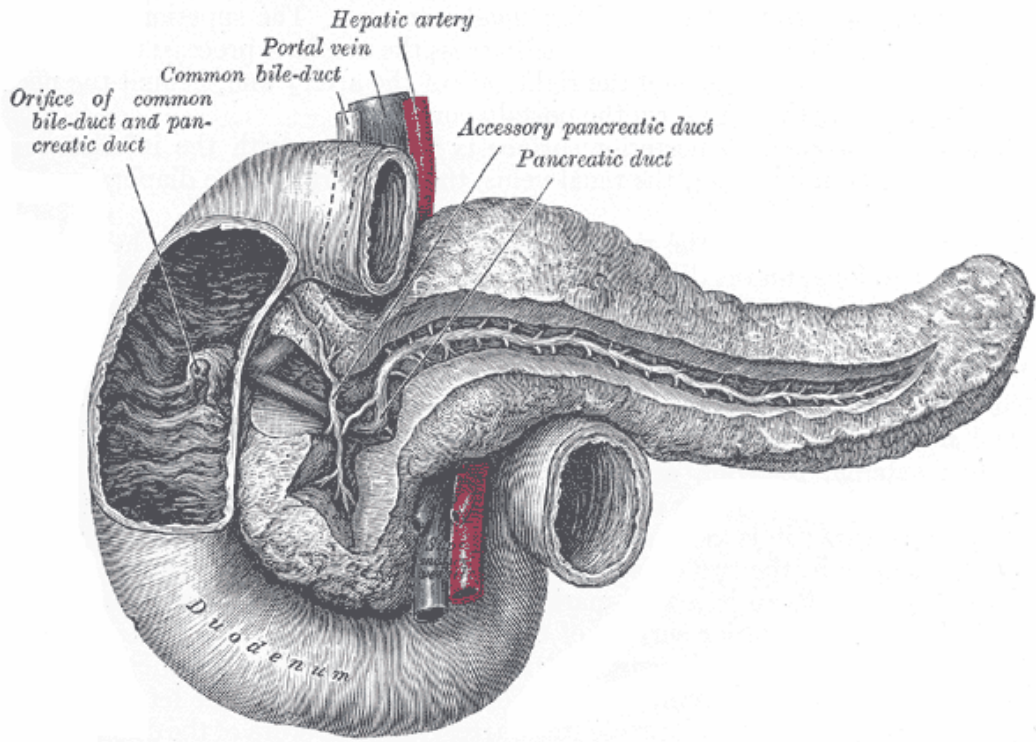
Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler varacakları yere genellikle damarları takip ederek gider. Çölyak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (3) (Şekil 2-6).



Şekil2-6Pankreasın innervasyonu (4)

2.6. Pankreasın kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır (Şekil 2-7). Yaklaşık 15-20cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapında olup 15-20 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak da adlandırılan aksesuar kanal ise baş kısmını drene edip daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır, % 10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır. Wirsung kanalı genellikle küçük veya yoktur (3, 5).



Şekil2-7Pankreas kanalları (5)

2.7. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin, hem de ekzokrin salgı fonksiyonuna sahip bir bezdir. Pankreasın büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım vesalgılanmasından sorumlu iken, Langerhans adacıkları endokrin salgı yapımından sorumludur (6). Langerhans adacıkları morfolojik olarak birbirinden ayrılan üç tip

hücreden meydana gelmektedirler.

BETA hücreleri: Adacık hücrelerinin % 60-80' ini oluşturur ve insülin salınımından sorumludurlar. İnsülin 51 aminoasitli bir polipeptid olup prekürsör proinsülinin yapılıdır. İnsülinin metabolik reaksiyonlarda birçok önemli görevi vardır. Karbonhidratların, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin anabolik reaksiyonlarını uyarır. Ayrıca glukogenolizi, lipolizi, proteolizi, glukoneogenezisi, üreogenezisi ve ketogenezisi azaltır.

ALFA hücreleri: Adacık hücrelerinin % 10-20' sini oluşturur ve glukagon salgırlar. Glukagon 29 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Kan şekerinin düşmesiyle salınımı artan glukagon, insülinin tam tersi bazı etkilere sahiptir. Glukagonun glukoz metabolizması üzerine başlıca iki etkisi vardır. Bunlar karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezisi uyararak kan şekerini yükseltmektedir.

DELTA hücreleri: Adacık hücrelerinin yaklaşık % 10' unu oluşturur ve somatostatin salgırlar. Somatostatin 14 aminoasitten oluşur. Dolaşımdaki yarı ömrü sadece 2 dakikadır. Barsaktan gıda emilimini uzatarak dokuların emilen gıdaları kullanmalarını geciktirerek besin maddelerinin hızla tüketimi engellenmiş olur (6, 7).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüs günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0- 8.3) ekzokrin salgı üretmektedir. Bu salgı içerisinde 20'den fazla sindirim enzimi bulunmaktadır. Na ve K ekzokrin salgı içerisindeki başlıca katyonlar, Cl ve Mg ise başlıca anyonlardır. Ekzokrin salgı içerisindeki HCO₃ konsantrasyonu salgının akımı hızlandıkça artarken, Cl konsantrasyonu azalır. Salgı içerisinde yer alan HCO₃ iyonları duodenuma ulaşan asidik pH daki kimusun nötralizasyonunda önemli rol oynamaktadır.

Ekzokrin pankreas salgısı, temel koşullarda % 90'ını enzimler ve proenzimlerin oluşturduğu 0,3 mg/ml protein içerir. Proteolitik enzimler; en fazla miktarda tripsin olmak üzere kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'dan ibarettir. Amilaz karbonhidratların sindiriminden sorumlu iken, lipaz, kolesterol esteraz, fosfolipaz ve yağ sindiriminden sorumludur. Sentez edildiklerinde inaktif formda olan proteolitik enzimler intestinal kanala geçtikten

sonra aktif forma dönüşürler. Proteolitik enzimlerin intestinal kanala geçinceye kadar inaktif olmaları çok önemlidir. Çünkü bu sayede Pankreasın tripsin ve diğer enzimler tarafından sindirilmesi engellenmiş oluyor.

Pankreas asinus hücreleri, proteolitik enzimlerle beraber tripsin inhibitörü adı verilen bir maddeyi de salgılamak suretiyle bu koruyucu göreve katkı sağlıyor. Diğer proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsin tarafından yapıldığından, tripsin inhibitörü tüm enzimlerin aktivasyonunu engellemiş oluyor. Bu inaktif enzimlerin intestinal kanalda aktivasyonu ise duodenum mukozasından salınan enterokinaz enziminin tripsinojenden tripsin oluşturması ve tripsinin sırası ile diğer proenzimleri aktive etmesi ile olmaktadır (4, 8).

Pankreasta harabiyet veya pankreas kanalında tıkanıklık olduğu zaman asinulardan ve kanallardan dışarıya çok miktarda enzim salgılanır ve tripsin inhibitörü bu enzimlerin inaktivasyonu sağlamakta yetersiz kalır. Bunun sonucunda pankreas enzimleri aktive olarak çok kısa bir sürede tüm pankreası sindirmeye başlar ve akut pankreatit tablosu ortaya çıkar (6). Pankreasın ekzokrin salgısı, N. vagus vasıtasıyla sinirsel, sekretin ve kolesistokinin vasıtasıyla hormonal kontrole tabidir. N. vagus'un direkt olarak uyarılması enzimce zengin, volümce fakir ekzokrin salgıya neden olur. N. vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak ekzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal kontrol mekanizmasında sekretin ve kolesistokinin'in yanısıra gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer bazı hormonlar da az miktarda etkiye sahiptir (8).

2.8. Akut Pankreatit

2.8.1. Tanım

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin pankreas içinde aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendini sindirmesidir (otodijesyon). Akut pankreatit, pankreasın en önemli hastalıklarından biridir. Akut pankreatit, 1992 Uluslararası akut pankreatit sempozyumuna göre, bölgesel dokularda ve diğer bazı organlarda değişikliklerle karakterize, pankreasın akut inflamasyonu olarak tanımlanır (9,10). Akut pankreatitin sıklığı ülkelere göre değişmekle beraber görülme sıklığı yaşla beraber

artmaktadır.

Akut pankreatit %80-90 oranında vakada kendini sınırlayan özel bir tedavi gerektirmeyen hafif dereceli olarak görülürken, %10-20 vakada lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen klinik olarak şiddetli formda görülebilmektedir (11). Genel olarak akut pankreatitte mortalite %2-5 olarak görülmekte ve bu oran şiddetli formunda %20-30 olarak bildirilmektedir (11,12). Değişik serilerde akut pankreatit sonrasında mortalite hızı % 6-23 olarak belirtilmektedir. Morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle bu hastalığın seyrinin önceden tahmin edilmesi ve şiddetli hastalığın belirlenebilmesi amacıyla kullanışlı risk belirleme sistemlerinin oluşturulması tedavide önem arz etmektedir.

Avrupa ve özellikle İskandinav ülkelerinde alkol nedeniyle insidans artmaktadır (13). Teşhis ve tedavi olanaklarının artması ile mortalite azalmaktadır. (özellikle nekrotizan pankreatit de). Mortalitenin en büyük sebebi: İlk 2 haftada Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) ve organ yetmezliği (14), 2. haftadan sonra ise sepsis ve diğer komplikasyonlardır (15).

Erkeklerde, kadınlara göre daha sık görülmektedir. Siyah ırkta, beyazlara göre 3 kat daha sık görülmektedir. Hastalığın görülme yaşı, etyolojiye göre (30-66 yaş) değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 yeni olgunun ortaya çıktığı bildirilmektedir (A.B.D. nüfusu yaklaşık 300 milyon). Ancak ülkemiz için sağlıklı istatistiklere ulaşmak bu konuda pek olası değildir. Genel olarak akut pankreatit vakalarının %10'u ile 20'sinde seyir ciddi olmaktadır (16, 17).

2.8.2. Etiyoloji

Akut pankreatit etyolojisinden sorumlu olan nedenler Tablo 2-1 de sıralanmıştır. Safra kesesi ve koledok taşları, alkol, ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, iskemi ve genetik faktörler akut pankreatit etyolojisinden sorumlu olabilen temel nedenlerdir. Genel olarak vakaların % 80 kadarında etyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol karşımıza çıkar. Ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşlarıdır (18, 4, 19).

Tablo 2-1Akut Pankreatit Etyolojisi

| | | |
|----|---|---|
| 1 | Safra taşları | |
| 2 | Alkolizm | |
| 3 | Travma | <ul style="list-style-type: none"> • Künt Travma • Delici kesici aletle oluşmuş travma • Cerrahi girişimlere bağlı oluşmuş travma |
| 4 | Otoimmün | |
| 5 | Enfeksiyonlar (virüs, bakteri, parazit) | |
| 6 | İlaçlar | <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroidler • Tetrasiklin • Azatiopirin • Sülfonamidler • Klorotiazid • Östrojenler • Furosemid |
| 7 | Metabolik nedenler | <ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemi • Hiperparatroidi |
| 8 | Duktal obstrüksiyon | |
| 9 | İskemi | |
| 10 | Diğer nedenler | |
| 11 | İdiyopatik | |

- 1. Safra Taşları:**Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki ortak kanal teorisi ile açıklanmasına rağmen safra taşının pankreatik inflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ortak safra kanal teorisine göre distal tıkanıklık sonucu pankreatik duktal sisteme safra reflüsü geliştiği ve bunun pankreatik enzimleri aktive ederek veya doğrudan pankreatik enzimlere etki ederek pankreatite yol açtığı ileri sürülmüştür. Safra kesesi içindeki taşların sayılarının birden çok olması, taşların boyutlarının küçük, sistik kanalın geniş olması ve ortak kanalın 5 mm'den uzun olması akut pankreatit yönünden risk olarak kabul edilmektedir. Ancak safra taşı hastalarının yalnızca %3-7'sinde pankreatit gelişmekte ve akut pankreatit olgularının sadece %17'sinde koledokolitiazis görülmektedir. Safra taşı pankreatitlerin patogenezinde duodenal reflü ve pankreatik kanalın taş ile tıkanmasının da rol oynadığı ileri

sürülmekte ise de bu teoriler pek kabul görmemiştir (20, 21, 22). Senniger ve arkadaşları eş zamanlı biliyer ve pankreatik tıkanıklığın klinik açıdan daha önemli olduğunu ileri süren çalışmalar ortaya koymuştur (23, 24, 25).

2. **Alkol:** Alkolün akut pankreatite hangi mekanizmalar ile neden olduğu kesin olarak bilinmese de, alkol major bir akut pankreatit nedenidir. Akut pankreatit etyolojisi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. ABD, Güney Afrika Cumhuriyeti ve Avustralya gibi aşırı alkol tüketen ülkelerde Akut pankreatit etyolojisinde % 50'den fazla alkol rol oynamaktadır (26). Yine yapılan çalışmalarda kronik alkoliklerin yaklaşık olarak %10-15'inde akut pankreatit gelişmektedir. Alkolik pankreatitlerde mortalite oranları biliyer pankreatitlere nazaran daha düşüktür. Alkolün akut pankreatite hangi mekanizmalar ile yol açtığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Alkol, asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin sentezini artırabilir. Yine alkolün oddi sfinkterinde relaksasyon yaparak pankreatik kanala reflü yolu ile etki edebileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir teoride ise alkolün ya da bir metabolitinin doğrudan pankreas üzerine zararlı etkilerinin olabileceğidir (27). Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği bilinmektedir. Migliori'nin yapmış olduğu bir çalışmada pankreatik nekroz nedeni ile cerrahi uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histolojik incelemelerinde hem akut hemde kronik pankreatite ait değişiklikler tespit edilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında ise alkol alımı devam etmesine rağmen daha sonraki dönemlerde pankreatit atağı oluşmadığı ve kronik pankreatitinde gelişmediği izlenmiştir (28).
3. Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatografi (ERCP) sonrası: Son yapılan çalışmalarda ERCP sonrası akut pankreatit gelişme oranları %1 ile %5 arasındadır (29). ERCP'nin günümüzde çok farklı kullanım alanları vardır. Özellikle safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinde günümüzde tetkik ve tedavi amacı ile çok sık kullanılan önemli bir invaziv tekniktir. ERCP pankreasta doğrudan yaralanma veya intraduktal hipertansiyon gelişim mekanizmasıyla % 2 ile 10 oranında pankreatit gelişimine neden olur. Aşırı manipülasyon, irrigasyon, koterin termal injürisi ve kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması da akut pankreatite yol açabilmektedir (18, 4). ERCP sonrası

pankreatit oluşumunda, distal koledok çapının dar olması ve pankreatik sfinkter basıncının yüksek olmasının riski arttırdığı bildirilmiştir (21,30). Ancak asemptomatik hiperamilazemi ERCP yapılanların % 35-70 kadarında görülmektedir (31).

4. **Travma:** Abdominal travma, %17 vakada amilaz ve lipaz seviyelerinde artışa, %5 oranında da AP'e neden olur. Özellikle penetre travmalar da (bıçak, kurşun v.s), künt travmalara göre daha sık akut pankreatit gelişir (29). Künt travmalar, pankreasda ezilmeye ve duktal hasara yol açar. Karın travmalarının yaklaşık % 1-3'ünde pankreatik yaralanma meydana gelir. Künt karın travmalarında, bu yaralanma pankreasın vertebralara karşı sıkışması sonucu olur. Delici yaralanmalarda da duktal yaralanma olabilir.
5. **İlaçlar:** İlaçlar genellikle hafif akut pankreatit tablosu oluşturur. Akut pankreatit yaptığı bilinen ilaçlar: azotiopürin, sulfonamidler, sulindak valproik asit, didanosine, metildopa, östrojen, furosemid, pentamidin, 6-merkaptopürin 5-ASA bileşikleri, octreotid, kortikosteroidler, bu grup da yer alan ilaçlardır. Akut pankreatit yaptığı düşünülen ilaçlar ise: Metronidazol, klortiazid, methandienon, nitrofurantoin, piroksikam, fenformin, klortalidon, prokainamid, kemoterapötik ilaçlar (asparaginaz gibi), sisplatin, simetidin, difenoksilat, cytosine arabinoside, ve etakrinik asit (29, 32, 33).
6. **Enfeksiyon:** Akut pankreatite neden olan bir çok enfeksiyon vardır ve klinik genellikle hafif seyreder. Viral enfeksiyonlar (EBV, coxsackie virusu, kabakulak, echo viruslar, varisella zoster, kızamık virusu,) bakteriyel enfeksiyonlar (mycoplasma pnömoni, campylobacter, salmonella, ve mycobacterium tüberkülozis) akut pankreatite neden olur. Ascaris clonorchis ve Ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları belirtilmiştir. Parazitlerin duktal sistemi tıkamak suretiyle pankreatite yol açtıkları bildirilmektedir (34, 35, 36, 37).
7. **Metabolik bozukluklar:** Yüksek kalsiyum düzeyleri pankreatite yol açabilir. Hiperkalsemiye neden olan hiperparatroidizm, familial hipokalsiürik hiperkalsemi, aşırı doz Vit D alınımı, total parenteral nutrisyon v.s gibi durumlar sonucunda, kalsiyum taşlarının pankreasta intraduktal presipitasyonu, kalsiyumunun pankreatik enzimleri aktif hale getirmesi sonucu pankreatit gelişir

(38). Bununla birlikte hiperlipidemi, hiperparatroidizm, hipertrigliseridemi, ve aminoasidüriye sekonder olarakta nadirde olsa akut pankreatit gelişebilir (30). Özellikle Tip I ve Tip V hiperlipoproteinemi hastaları da sıkça karın ağrısı atakları geçirdiği ve bu tablonun akut pankreatiti taklit ettiği iyi bilinmektedir (39). Hastalarda bu epizodların çoğunlukla belirgin bir hipertrigliseridemiyle (Trigliserid > 1000ng/dl) ilişkili olduğu ve serum trigliserid oranlarını azaltmaya yönelik diyet düzenlemeleriyle atak sıklıklarının azaltılabildiği gösterilmiştir (39).

- 8. Herediter Pankreatitis:** Katyonik tripsinojen gen mutasyonuna neden olan, otozomal dominant hastalık ile beraberdir. Eğer yeterli miktarda mutant enzim intrasellüler olarak aktive olursa, aktive katyonik tripsin, akut pankreatit'de tetikleyici rol oynar (40).
- 9. Pankreas gelişim anormallikleri:** Pankreatik divisium ve anular pankreas, bu grupta yer alır.
- 10. Tümör:** Çok sık olmamakla beraber akut pankreatite neden olabilirler. Pankreatik duktal karsinom, kolanjiokarsinom, ampuller karsinoma, veya pankreasın metastatik tümörlerinde obstrüksiyon sonucu akut pankreatit gelişebilir.
- 11. Toksinler:** Özellikle organofosfor insektisidler pankreasın ekzokrin salgılarında aşırı stimülasyona neden olarak akut pankreatit tablosu oluşturabilir.
- 12. Postoperatif sebepler:** Nadirde olsa cerrahi operasyonlar sonrası da akut pankreatit gelişebilir. Özellikle safra yolları veya oddi sfinkteri içeren ameliyatlardan sonra görülür. Kolesistektomi ameliyatı sonrasında görülen akut pankreatit tablosunun nedeni genellikle, ameliyat sırasında koledoga giden taşlardır. Transduodenal sfinkterotomi sonrası pankreas kanalının hasar görmesi veya tıkanması sıklıkla akut pankreatite neden olabilir.
- 13. Biliyer sistemin gelişme anomalileri:** Tekrarlayan akut pankreatit atağı nadirde olsa biliyer kanal kistleri sonucunda meydana gelebilir.
- 14. Otoimmün pankreatit:** Akut pankreatitin çok nadir bir nedenidir. Tanı koymak oldukça zordur. Özellikle Primer sklerojen kolanjit, primer biliyer siroz, Sjögren sendromu, retroperitoneal fibrozis, ve Riedel thyroiditisi gibi otoimmün

hastalıklarda ortaya çıkar. Bu hasta grubunda anti nükleer antikor ve IgG4 düzeyleri yüksek olarak bulunur.

- 15. İdiopatik:** Genetik anomaliler ve mutasyonlar zemininde gelişen akut pankreatit nedenleri bu grupta yer alır.

2.8.3. Patogenez

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin pankreas içinde aktifleşmesi ve sonrasında pankreas dokusunun kendini sindirmesi (otodijesyon) olarak tanımlanır. Pankreasta üretilen ve depolanıp sekrete edilen sindirim enzimleri normalde duodenuma inaktif olarak ulaşır. Tripsinojen burada enterokinazlar aracılığı ile aktif tripsine çevrilir. Tripsin de, diğer inaktif proteazları aktif hale getirir. Bu enzimler membrana bağlı organellerde saklanarak sitoplazmadan ayrı tutulur (41).

Akut pankreatit gelişim patogenezinde bir çok farklı mekanizma ortaya konmuştur. Bunlar, pankreas kanalının obstrüksiyonu, entero-pankreatik reflü ve intrasellüler proteazların aktivasyonu olarak sayılabilir. Akut pankreatit patogenezinde ilk basamağı asiner hücreleri içinde tripsinojenin tripsine çevrilmesi oluşturur (9,42). Bu olayda, pankreatik katepsin B rol oynar. İnvitro ortamda pankreatik katepsin B'nin tam inhibisyonu, tripsinojenin aktivasyonunu engeller. Tripsin, proenzimlerin (tripsinojen, fosfolipaz A2, kallikrein, elastaz, ve karboksipeptidazların inaktif prekürsörleri) dönüşümünü katalize eder, aynı zamanda, kinin ve kompleman sistemlerini de aktive eder. Aktive olan bu enzimler pankreasda otodijesyona sebep olarak daha fazla aktif enzimin salınımına neden olur. Tripsinojen pankreas içinde normalde az miktarda spontan olarak aktive olur, ancak intrapankreatik mekanizmalar ile bu aktif tripsin ortamdan uzaklaştırılır. PSTI (pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü) aktif tripsinin %20'sini bağlayarak inaktif hale getirir. Pankreas, ayrıca, alfa-1-antitripsin, alfa-2- makroglobulin gibi nonspesifik antiproteazları içerir. Yapılan bazı çalışmalarda tripsinin aktivasyonun 10 dakika içinde gerçekleştiğini göstermiştir. Bunun sonucunda da aşırı miktarda tripsin ve artmış TAP'ın (tripsinojen aktive edici peptid) pankreas içinde biriktiği saptanmıştır. Özellikle plazma, idrar ve assitteki TAP konsantrasyonunun pankreastaki inflamatuvar süreçte etkili olduğu gösterilmiştir.

Akut pankreatit gelişiminde rol oynayan tripsinojen aktivasyonunda iki mekanizmanın rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar tripsinojenin otoaktivasyonudur ve co-lokalizasyon teorisidir. Co-lokalizasyon teorisinde, sindirim enzimlerinin aktivasyonu intraselüler hücrelerde lizozomal enzimlerle özellikle cathepsin B ile başladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki lizozomal enzimler sindirim enzimlerini aktive etmekte, katepsin B veya tripsinin inhibisyonu da tripsinojen aktivasyonunu engellemektedir. Diğer bir teori ise; PSTI (pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü), ki yeni adı SPINK1 (serine proteaz inhibitör, Kazal tip 1), düşük tripsin aktivitesi durumunda SPINK1 tripsini inhibe ederek tripsin ve diğer enzimlerin pankreas dokusu içinde aşırı aktivasyonunu inhibe eder. Tripsinojenin aşırı miktarda otoaktivasyonu SPINK1 inhibitör kapasitesinin bozulmasına ve buda tripsin aktivitesinde artışa neden olur. SPINK1 mutasyonlarının toplumda görülme sıklığı normalde %2'dir.

Özet olarak akut pankreatitte erken dönemde pankreas içinde tripsinojen tripsine aktive olur ve peritona, plazma ve idrara TAP salınımı gerçekleşir. Bu sebeple akut pankreatitte plazma TAP konsantrasyonu erken dönemde bir markır olarak kullanılmaktadır. TAP idrara geçişi hızlıdır ve 7-10 aminoasitten oluşan bir peptittir. İdrara hızlı geçmesinden ötürü Hızlı bir şekilde idrara geçmesinden ötürü semptomların başlamasından sonraki ilk 24-48 saatte anlamlıdır (42).

Safra taşı ile ilgili akut pankreatit patogenezi, tam olarak bilinmemektedir. Safra taşı pankreatitini başlatan faktörler, safranın pankreas kanalına reflüsü veya pankreatik kanalın taş veya ödeme sekonder olarak tıkanmasıdır (43).

Oddi sfinkter hasarı ile de safra, pankreatik kanala reflü olarak akut pankreatit tablosu oluşturabilir. Safra taşına bağlı gelişen pankreatitlerde genellikle distal koledokta impakt olmuş taş, pankreatik kanalı tıkayıp bu yolla pankreatik kanalda basınç artışına neden olur. Bunun sonucunda pankreatik kanal ve asiner hücrelerde hasar meydana gelir. Enzimden zengin pankreas sekresyonu pankreas içine kaçır ve asiner hücrede ayrı kompartmanlarda bulunan lizozomal enzimler (hidrolazlar: katepsin B) ile sindirim enzimleri karşı karşıya gelir (co-lokalizasyon). Katepsin B inaktif proteazları aktif hale getirerek doku hasarını başlatır. Sonuç olarak damar duvarında hasar, kanama, ödem, peripankreatik yağ nekrozu ve inflamasyon

meydana gelir. Bazı inflamatuvar mediyatörler salınır (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, PAF) ve böylece hücre yıkım süreci başlamış olur. IL-6 ve IL-8 seviyeleri akut pankreatitin şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Oksidatif stresin bozulması sonucu pankreas mikrosirkülasyonu da bozularak pankreasta hasar ve nekroz artar. Açığa çıkan lipaz ve ko-lipaz, intersitisyel aralığa geçerek yağ nekrozuna sebep olur. Sistemik komplikasyonlar yol açan mediyatör genellikle Tömör Nekroz Faktör (TNF)'dir. Serbest oksijen radikallerinin dolaşıma geçmesi sonucu akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) meydana gelir. Akut pankreatit patofizyolojisi;

- a) mikrosirkülatuvar hasar,
- b) sitokin salınımı
- c) lökosit kemoatraksiyonu,
- d) oksidatif stress
- e) bakteriyel translokasyondan

oluşur. Pankreatik enzimlerin salınımı sonucunda da vasküler endotel, interstisyum ve asiner hücrelerinde hasar meydana gelir.

Sonuç olarak vasküler permeabilite artarak pankreas bezinde ödem meydana gelir. Hasarlı pankreatik dokunun reperfüzyonu, serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına, bu da daha fazla hasara neden olur.

Bazı çalışmalar nekrotik pankreatik dokulardan salınan bazı faktörlerin, intakt pankreatik asiner hücrelerini harab ettiğini ortaya koymuştur. Bu faktörlerin en önemlisi lizolesitin'dir. Lizolesitin, pankreatik PLA2 (fosfolipaz A2)'nin aktivasyonu sonucu oluşur. Yani, tripsin ve PLA2, akut nekrotizan pankreatitte önemli rol oynamaktadır.

Genellikle safra taşı hastalarının %3-7'sinde akut pankreatit gelişmektedir. ABD'de safra taşları %3-35 oranında akut pankreatite neden olmaktadır. Akut pankreatite neden olan taşlar genellikle 5 mm'den küçük olup safra taşına bağlı akut pankreatit kadınlarda daha sıktır. Çünkü safra taşı kadınlarda daha sık görülür. Kolesistektomi ve koledok taşlarının alınması akut pankreatit riskini azaltmaktadır. Akut pankreatitteki doku hasarı, proteolizis (tripsin ve kimotripsin aracılığıyla), lipolizis

(lipaz ve fosfolipaz aracılığıyla) ve damar duvarı harabiyeti (elastaz ile) sonucu oluşmaktadır.

Alkol, ABD'de %30 oranında Akut pankreatit'e neden olmaktadır. Günlük 100 gr'dan fazla ve uzun yıllar alkol kullanımı, pankreasda protein plaklarının oluşumu ile histolojik değişikliklere yol açar. Alkol kullanımını takiben 3-5 yıl sonra ilk akut pankreatit atağı başlar. Alkol genellikle kronik pankreatite neden olmaktadır. Kronik alkolik hastalarda akut pankreatit atağı olsa bile, altta kronik hastalık yatmaktadır. Kronik alkolik hastaların yaklaşık olarak %10'unda akut pankreatit atağı gelişir. Alkol kullanımından 10-20 yıl sonra kronik pankreatit meydana gelmektedir. Alkole bağlı AP patogenezi net bir şekilde ortaya konulamamıştır.

Hereditör pankreatitis'de, genetik mutasyonlar (katyonik trisinojen gen) mevcuttur (44). Mutant tripsin, lizise karşı dirençlidir. Böylece tripsin, aktif olarak kalmakta ve pankreasda otodijesyona neden olarak akut pankreatit atağına neden olmaktadır. Akut pankreatitte diğer bir moleküler patojenik mekanizma, kistik fibrozis transmembran conductan regülatör (CFTR) gendeki mutasyondur (45). CFTR mutasyonu, idiopatik kronik pankreatit ve akut rekkürant pankreatitte, en azından bir allelde herhangi bir yerde %2-37 oranında saptanmaktadır. CFTR mutasyonlarının akut pankreatitise neden olan mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Hipertrigliseridemi'de, serum TG seviyesinin 1000 mg/dl'nin yukarısında olması, AP atağını presipite eder. Serbest yağ asitlerinin salınımı, pankreatik asiner hücrelerde veya kapiller endotelde hasar yapar. Hipertrigliseridemi, %1-4 oranında akut pankreatit'e neden olur. Bu ilişki daha ziyade, çocuklarda hereditör lipoprotein metabolizması bozukluğu ve şiddetli hipertrigliseridemide görülür.

Hiperkalsemi, kalsiyumun pankreas kanalında Ca birikimi ve pankreatik parenkimada kalsiyumun tripsinojeni aktifleştirmesi rol oynar. Primer hiperparatroidizmde % 0.5 oranında AP gelişir. Diğer hiperkalsemi yapan durumlarda da akut pankreatit nadiren gelişebilir.

İlaçlar, allerjik reaksiyon veya direkt toksik etki ile (diüretikler, sulfonamidler) akut pankreatite neden olur. ACE inhibitörlerine bağlı pankreatit, pankreasda anjiödem

sonucu oluşur.

Otoimmün pankreatit, otoimmün kökenli bir hastalık olup, serum gama globülin veya IgG düzeyinde artma, otoantikör mevcudiyeti (ANA, AMA, RF), lenfoplazmositik infiltrasyonla birlikte fibrotik değişiklikler, pankreasda diffüz büyüme, ana pankreatik kanalda diffüz irregüler daralma ve steroid tedavisine yanıt ile karakterizedir.

2.8.4. Patofizyoloji

Akut pankreatit şiddeti farklı derecelerde ortaya çıkmaktadır ve şiddeti belirleyen ana nedenler genellikle multifaktoryeldir. Genel olarak kliniğin ortaya çıkma mekanizması olarak asiner hücrelerin içerisinde sindirim zimojenlerinin aktive olması sonucu doku hasarının tetiklenerek akut pankreatite yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar akut pankreatit şiddetinin derecesinden asiner hücre hasarı sonrası gelişen bir takım olayların neden olduğu düşünülmektedir. Bu değişiklikler inflamatuvar hücre aktivasyonu, sitokin üretimi ve salınımı, inflamasyonda görev alan diğer mediatorlerin ortaya çıkışı ve asiner hücrelerin apoptozise verdiği cevap olarak sayılabilir. Bu mekanizmalar sonucunda pankreatik enzimler aktive olarak lokal inflamatuvar bir cevap oluşur ve pankreas kendini sindirmeye başlar. Bu inflamatuvar yanıt sonucunda akut pankreatitin mortalitesinden sorumlu tutulan çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan bu süreç, sistemik inflamatuvar cevap sendromuna kadar ilerler (46).

Bu hastalığın şiddeti ve komplikasyonları çok farklılık gösterse bile akut pankreatit tablosu yapan nedenler benzer klinik ve laboratuvar bulgular ile meydana gelir. Akut pankreatiti başlatan tüm nedenlerin ortak bir noktada bulunduğu düşüncesi son yıllarda kabul gören bir düşüncedir (47, 48).

Akut pankreatit patofizyolojisinde etkili olabileceği düşünülen bazı teoriler ortaya konmuştur. Bunlar;

- **Obstrüksiyon-sekresyon teorisi:** Farklı nedenler ile meydana gelen duktal basınç artışı sonrası pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır.

- **Ortak kanal teorisi:** Safra reflüsü ile safranin içerdiği safra tuzları ve lesitin pankreatik kanal mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu nedenle hem pankreatik enzimler aktive olur, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar.
- **Duodenal reflü teorisi:** Duodenal içeriğin Ampulla Vater'den reflüsü sonucu enterokinaz enzimi pankreatik kanala geçer. Enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler pankreatite yol açar.
- **Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması:** Alkol, akuthiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artar (49, 50).
- **Enzim otoaktivasyonu:** Akut pankreatit patogenezinde proteolitik bir enzim olan tripsinojenin erken intraasiner aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (51, 52). Tripsinojen zimojen granül yapısında bulunan diğer enzimleri aktive eder. Bu nedenle güçlü bir proteolitik enzim olmamasına rağmen patogeneizde anahtar rol oynar (51, 53). Ekzokrin pankreas dokusu kendine de hasar verecek çok sayıda enzim üretir. Ürettiği enzimlerden kendini bu enzimlerin inaktif prekürsörlerini (proenzimler ya da zimojenler) sentezleyerek korur. Sentezlenen bu moleküller hücre dışına taşınmakta ve kanal aracılığı ile güvenli biçimde aktive edilerek duodenuma iletilmektedir. Duodenumuda bulunan enterokinaz tripsinojeni aktive eder ve oluşan tripsin diğer zimojenleri aktif formlarına dönüştürür.

Pankreas dokusunu bu sindirim enzimlerinden korumada asiner hücreleri rol oynar.

Diğer bir koruyucu faktör de sindirim enzimlerinin zimojen formları ile birlikte salınan tripsin inhibitörlerinin sentezlenmesidir. Asiner hücreleri içerisinde prematür bir tripsinojen aktivasyonu gerçekleşirse bu maddelerle kısmi bir inhibisyon sağlamak mümkün olmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi, bu enzimlerin hatalı biçimde aktive olması ve dokuya hasar vermesi sonucu pankreatit geliştiği düşünülmektedir.

Akut pankreatitte gözlenen değişikliklerin başında, pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz oluşması ve az miktarda nötrofilinfiltrasyonu gelişmektedir. Asiner hücreler genellikle sağlamdır,

interstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu şeklinde histopatolojik değişiklikler meydana gelir. Bu tablo ödematöz

pankreatit olarak adlandırılır. Genellikle vakaların % 70-80'inde patoloji bu şekilde sınırlı kalır. Bunun sonucunda glanduler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu tabloya eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir. Nekrotik alanlar arasında oluşan sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarının elastaz ile tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Nekroze dokular, yağ damlacıkları, pankreatik sıvı ve kan pankreas içinde birikerek psödokistlere neden olur. Pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin aktive olması olarak peritona irritatif etki yaparak sıvı koleksiyonuna neden olur. Nekrotik materyalin enfekte olması sonucu pankreas apseleri meydana gelebilir. Pankreas apseleri, enfekte nekroz ve enfekte psödokistler ayrı histopatolojik durumları temsil ederler (54).

2.8.5. Klinik

Akut pankreatit kliniği hafif (%70-80) veya şiddetli (%20-30) olabilir (55, 56). Hafif akut pankreatit olgularında organ disfonksiyonu minimal olup tam iyileşme görülür. Şiddetli akut pankreatit tablosunda ise pankreas da nekroz gelişebilir ve organ yetmezliği ve/veya lokal komplikasyonlar görülebilir. Bu hastalarda ana semptom aniden başlayan karın ağrısıdır. Genellikle karın ağrısı sürekli ve sıkıntı verici özellikte olup bazen epigastriumda, sol veya sağ tarafa lokalize olabilir. Ağrı özellikle yemeklerden sonra başlar. Ağrının süresi değişken olup, genelde bir günden fazla devam eder ve yemek yeme ve süpin pozisyonda uzanmakla ağrının şiddeti artar. Ağrıya, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi semptomlar eşlik eder. Hafif pankreatitli vakalarda ağrı genelde 1-3 gün devam eder. Daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Pankreasın retroperitoneal yerleşimli olması nedeniyle şiddetli ağrıya rağmen genellikle abdominal hassasiyet ve defans yoktur.

Fizik Muayene: Kliniğin şiddetine göre hastalarda farklı bulgular görülebilir. Ateş (%76), taşikardi (%65), abdominal hassasiyet, distansiyon, barsak seslerinde azalma ve sarılık (%28) görülebilir. Vakaların %10'unda görülen dispne, inflamasyon sonucu diafragma irritasyonu veya respiratuvar distress sendromuna bağlı olarak gelişir.

Şiddetli akut pankreatit vakalarının, %10'unda hemodinamik instabilite, %5'inde hematemez-melena saptanır. Şiddetli nekrotizan pankreatit vakalarında az bir oran da Cullen belirtisi (göbek etrafında hemoperitoneum sonrası mavimsi renk) ve Gray-Turner belirtisi (retroperitoneal kan birikimi) oluşabilir (Şekil 2-8). Subkutanöz yağ nekrozu sonucu eritematöz deri nodülleri oluşabilir. Çok nadir de olsa şiddetli pankreatit vakalarında Purtscher retinopati (retinada iskemik hasar sonrası, retina damarlarındaki hücrelerinin aglutinasyonu ve kompleman aktivasyonu sonucu) oluşabilir. Bu durum geçici veya kalıcı körlüğe neden olabilir.



Şekil2-8Akut pankreatitide Gray-Turner ve Cullen arazı

2.8.6. Tanı

Akut pankreatitte anamnez ve fizik muayene sonucu akut pankreatit tanısı genellikle akla gelse de farklı hastalıklarda da benzer bulgular görülebilir. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için laboratuvar testleri ve abdominal görüntüleme yöntemleri gereklidir. Tanıda kullanılan yöntemler şunlardır:

2.8.6.1. Laboratuvar

Amilaz: Akut pankreatit tanısında en çok kullanılan testtir. Bu testin duyarlılığı %75-92 ve özgünlüğü %20-60'dır. Amilaz ilk 24 saatte yükselir ve genellikle 3-5 gün yüksek kalabilir (57). Daha uzun süreli yükseklik durumunda psödokist veya pankreatik apse akla gelmelidir. Amilaz düzeyi ve hastalığın prognozu arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Alkole bağlı gelişen akut pankreatitlerde amilaz düzeyi normal olabileceği gibi hipertrigliseridemili hastalarda

normal ya da düşük bulunabilir. Amilaz ucuz ve pratik bir test olmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Pankreas dışında özellikle tükrük bezi, over, meme, akciğer, karaciğer ve ince barsak gibi organlarda da amilaz bulunmaktadır. Bu nedenden ötürü akut pankreatit dışında hiperamilazemi ye neden olan birçok hastalık vardır

Akut pankreatitli hastalarda idrar amilazı serum amilazından önce yükselir ve genellikle 10 güne kadar yüksek kalabildiğinden değerli bir bulgudur. Bazı araştırmalar idrar amilazı ve amilaz klirensinin serum klirensine oranının daha hassas ve spesifik bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur .Hastaların periton ve plevral sıvılarında amilaz değeri seruma göre 4-5 kat yüksek olabilir (58).

Tablo 2-2Hiperamilazemi ve hiperamilazüri nedenleri

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| Pankreatik hastalıklar | 1. Pankreatit ve komplikasyonları | a.Pankreatik psödokist b.Pankreatik asit c.Pankreatik apse |
| | 2. Pankreatik travma | |
| | 3. Pankreatik karsinoma ve kronik duktal tıkanıklık | |
| Diğer abdominal hastalıklar | 1. Bilyer sistem hastalıkları | a. Kolesistit b. Koledokolitiazis |
| | 2. İntraabdominal hastalıklar | a. Perfore veya penetre peptik ülser b. İntestinal obstrüksiyon veya enfarkt c. Rüptüre ektopik gebelik d. Peritonit e. Postoperatif hiperamilazemi f. Aort anevrizması g. Kronik karaciğer hastalığı |
| Pankreas dışı hastalıklar | 1. Renal yetmezlik | |
| | 2. Tükrük bezi hastalıkları | a. Kabakulak b. Taşlar c. Radyasyon sialoadeniti d. Maksillofasiyal cerrahi |
| | 3. Renal transplantasyon | |
| | 4. İlaçlar | |

| | | |
|--|---------------------------|--|
| | 5. Tümör hiperamilazemisi | a. Akciğer kanseri b. Meme ve over kanseri c. Özefagus kanseri |
| | 6. Diyabetik ketoasidoz | |
| | 7. Hamilelik | |
| | 8. Yanıklar | |
| | 9. Makroamilazemi | |

Serum Lipazı: Pankreas vücuttaki lipazın ana kaynağı olması sebebiyle akut pankreatitte amilazdan daha güvenilirdir. Sensivitesi %85-100 oranındadır. Serum lipazı semptomların başlamasından itibaren 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14 gün sonrasında normale döner. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre yüksek kaldığı için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir (57).

KC enzimleri: Alkalen fosfataz, Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, safra taşına bağlı akut pankreatit vakalarında bakılmalıdır. ALT seviyesinin 100 U/L olması durumunda safra taşına bağlı pankreatiti düşündürür.

CRP: İnflamasyona cevap olarak KC’de üretilir. İlk 24-48 saatte bakılmalıdır. CRP akut faz reaktanı olup, AP’e spesifik değildir. CRP’nin >150 mg/dl olması, şiddetli pankreatiti düşündürür. Spesivitesi %73, sensitivitesi %71 olup, uzun süreli yükseklik durumunda pankreas nekrozunu işaret edebilir (59).

Kalsiyum, kolesterol ve trigliseridler: Akut pankreatit etyolojisi ve komplikasyonları açısından bakılmalıdır. Bu hastaların 1/3’ünde geçici hipokalsemi görülür. Şiddetli AP’de çok düşük kalsiyum seviyeleri görülebilir (<7mg/dl). Bu hastalarda tetani veya miyokard depresyonu nadiren de olsa görülebilir. Kalsiyum seviyesinin düşmesi yağ nekrozu alanlarında kalsiyumun sekestrasyonuna veya gelişen hipoalbuminemiye bağlıdır. Ancak bu hastalarda deiyonize kalsiyum seviyeleri de düşer. Bu nedenle akut pankreatitte görülen yağ nekrozlarındaki sekestrasyon olayı tam olarak açıklanamamaktadır (29).

Serum elektrolitler, BUN, kreatinin, glukoz: Akut pankreatitte olası elektrolit imbalansı, renal yetmezlik, ve pankreatik endokrin disfonksiyon değerlendirilmesi açısından bakılması planlanmalıdır.

Kan sayımı: Htc düzeylerinin %47'den fazla olması, nekrotizan pankreatit gelişimi açısından önemlidir. Lökositozun varlığı inflamasyon veya infeksiyon lehine yorumlanır.

Diğer bazı göstergeler: TAP (trypsin activation peptide), fosfolipaz A2 polimorfonuklear elastaz ve interleukin-6 gibi testler, rutinde pahallı olması ve tüm laboratuarlarda çalışılmaması nedeniyle genellikle bazı özel durumlarda bakılmalıdır.

Arteryel kan gazı: Genellikle nefes darlığı gelişen akut pankreatit hastalarında bakılmalıdır

2.8.6.2. Radyoloji ve diğer testler

PA Akciğer Grafisi: Akut pankreatitte plevral efüzyon, özellikle solda, diffüz infiltrasyon veya atelektazi şeklinde görülebilir.

Ayakta Direk Batın Grafisi: AP'de kullanım alanı sınırlıdır. Batında serbest hava (perforasyon), peripankreatik yapılarda iltihabi hasar sonucu gelişen sentinel loop ve cut-off belirtisi ve pankreas lojunda kalsifikasyonlar saptanabilir.

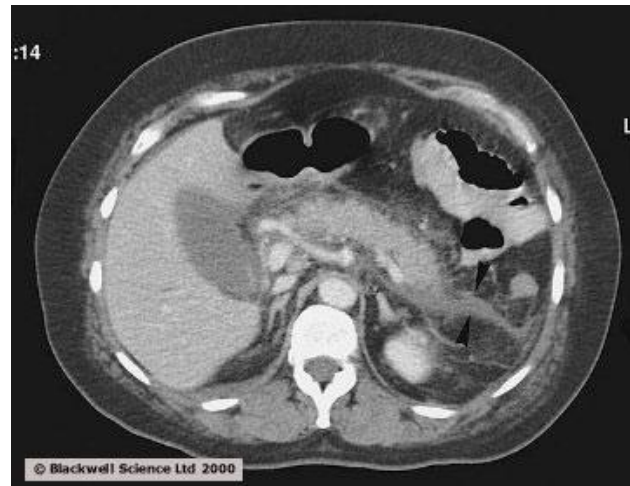
Batın ultrasonografisi: USGsafra kesesindeki taşlar, safra yolları ve pankreasın yapısı hakkında fikir verir. Sensitivitesi %70-80 civarında olmakla beraber hafif AP'de pankreas dokusu normal olabilir. Genellikle AP'de lokalkomplikasyonlar sonucu pankreasda diffüz genişleme, baş ve corpusda fokal genişleme saptanır. Doppler USG özellikle venöz tromboz ve psödoanevrizma formasyonu gibi vasküler komplikasyonlar hakkında bilgi verir.

Batın Tomografisi (BT): AP'i saptanmada kontrastlı batın tomografisi oldukça duyarlıdır. Hafif pankreatit vakalarında gerekmebilir. Şiddetli pankreatitte lokal komplikasyonları (psödokist, apse, nekrotik doku, venöz tromboz, psödoanevrizma ve kanama) saptamada oldukça başarılıdır.

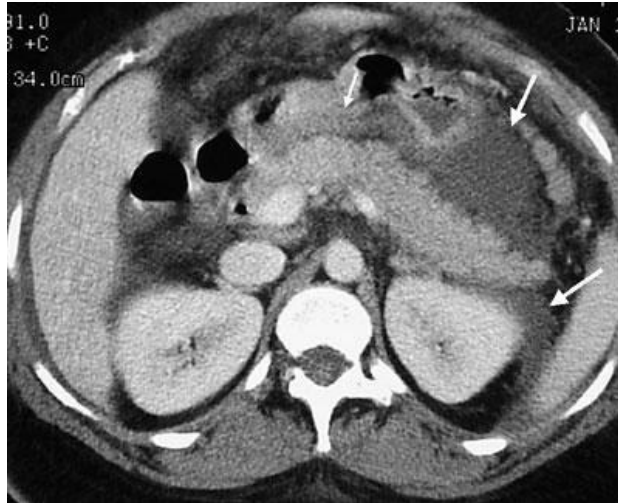
BT’de akut pankreatit lehine tipik bulgular; parankimde heterojenite, fokal veya diffüz genişleme, pankreas kenarlarında irregüler düzensizlik, peripankreatik yağ dokusunda bulanık görünüm, retroperitoneal veya intraabdominal sıvı koleksiyonları şeklindedir (Şekil 9, 10, 11). Akut pankreatitte BT Balthazar sınıflamasına göre (Şekil5) prognoz hakkında bilgi verir (60, 61). Spiral BT ise pankreas nekrozu ve yaygınlığı hakkında bilgi verir.



Şekil2-9AP’de BT’de pankreas başında nekrotik kitle mevcut.



Şekil2-10AP’de BT’de pankreasda ödem ve şişlik mevcut



Şekil2-11AP’de axial BT’de pankreas ve retroperitoneal dokuda ödem.

MR (Manyetik rezonans): BT’ye alternatif olup genelde BT’e benzer bulgular verir.

MRCP (Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi): Akut pankreatit’de biliyer veya pankreatik yollarda obstrüksiyon saptandığında tercih edilmelidir. ERCP kadar sensitif olmasa da, noninvazif, güvenilir ve hızlı bir tanı metodu olarak kullanılabilir.

EUS (Endoskopik ultrasonografi): Pankreatik ve biliyer kanalları değerlendirmede oldukça faydalıdır. Şiddetli pankreatitte, mikrolithiazis, biliyer çamur ve periampuller lezyonları göstermede kullanılabilir. Tekrarlayan idiyopatik pankreatit vakalarında da yararlı olabilir.

ERCP(Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi): Şiddetli biliyer (safra taşı) pankreatit ve beraberinde kolanjit bulunan vakalarda, erken ERCP faydalı ve yararlıdır. Özellikle sfinkterotomi ile birlikte taş ekstraksiyonu yapılması, AP’nin şiddetinde, hastanede yatış süresinde, komplikasyon oranında ve mortalitede azalmaya neden olur. Şiddetli ve tekrarlayan akut pankreatit’de ERCP uygulanması, mikrolithiazis, annüler pankreas, periampuller duodenal divertikül, pankreatik kanalda striktür, pankreatik divisium, ampuller tümör, intraduktal müsin salgılayan tümörler, koledokosel gibi patolojiler hakkında bilgi verir.

BT eşliğinde aspirasyon biyopsisi: Şiddetli nekrotizan akut pankreatit’de, enfekte nekroz ve steril nekrozun ayırıcı tanısında kullanılır. Enfeksiyon bulguları varsa

BT'de düşük ekolu alanlardan aspirasyon yapılmalı, gerekirse haftada bir tekrarlanmalıdır. Alınan numune bir saat içinde gönderilmeli ve derhal işleme konulmalıdır. Alınan nümune, hemen kültür ve antibiyogram işlemine tabi tutulmalıdır. Eğer gram boyama bakteri ve fungusu gösteriyorsa, enfekte nekroz için cerrahi debridmant uygulanmalıdır.

Histoloji: Akut pankreatit genelde hafif ve şiddetli olmak üzere, 2 gruba ayrılır. Hafif vakalarda interstisyel ödem ve hemoraji ile nekroz olmaksızın iltihabi infiltrasyon saptanır. Şiddetli vakalarda, aşırı nekroz ve inflamasyon ile beraber pankreasda şiddetli bozukluk ve multiorgan yetmezliği vardır. Cerrahide, peripankreatik yağ dokusunda nekroz, birçok vakada arteryel trombozis, panlobüler infarkta kadar uzanan nekroz, kanama ve gangrenöz doku saptanır.

Diğer testler: Herediter ve idiopatik rekküran pankreatitlerde, birçok genetik anomaliler saptandığından, katyonik tripsinojen gen mutasyonları, kistik fibroz transmembran regulator (CTFR) gen mutasyonları v.s uygun vakalarda bakılmalıdır. Çöliak/süperior mezenterik anjiografi, kanama, tromboz veya psödoanevrizma düşünülen vakalarda uygulanabilir, ancak rutinde uygulamak zordur.

Ayrııcı Tanı: Akut pankreatit birçok hastalıkla karışabilir. Bunlardan başlıcaları;

- Abdominal künt veya penetre travma
- Akut batın ve gebelik
- Biliyer kolik
- Kolanjit, Kolesistit
- Koledokolithiazis, kolelithiazis
- Divertikülit
- Duodenal ülser
- Amfizem
- Amfizematöz kolesistit
- Akut gastritis
- Hiperamilazemi durumları
- İntestinal perforasyon

- İnteraabdominal sepsis
- Mezenter arter trombozu
- Myokard infarktüsü
- Omental torsiyon

Şiddetin Belirlenmesi ve Prognostik Faktörler

Akut pankreatit %75-80 hafif seyirli bir tablo verirken, %20-25 ağır seyirli bir tablo sergilemektedir. Değişik serilerde akut pankreatitli hastalarda mortalite hızının %6-23 arasında olduğu belirtilmektedir (62). Pankreatitin ciddi komplikasyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastaların erken belirlenmesi mortalite oranını azaltabilecek daha agresif bir tedavi protokolüne olanak sağlar. Bu sebep ile üç farklı yaklaşım kullanılmaktadır.

1. Ödematöz ile nekrotizan pankreatit ayırımını yapabilecek özel biyokimyasal belirteçler aranmıştır, çünkü nekrotizan pankreatitte daha çok komplikasyon ve mortalite oranı mevcuttur. Nekrotizan pankreatitte alfa 2 makroglobülin düzeyi düşerken, alfa 1 proteaz inhibitörü ve komplemanlar (C3-C4) artar. C- reaktif protein ödematöz ile nekrotizan pankreatit arasındaki ayırımı sağlamada oldukça güvenilirdir (63).
2. Prognozu belirlemede kullanılan bir diğer yaklaşımda multifaktöriyal skorlama sistemleridir. Bunlar Ranson, İmrie (modifiye glasgow) ve APACHE II kriterleridir.

Ranson Kriterleri: 1976'da Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin şiddetini değerlendirmede çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin prospektif değerlendirilmesini tanımladılar. Hastanın ilk başvurusunda ve ilk 48 saatte bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalitenin doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tablo 2-3) (64). Ranson kriterlerinde her bir parametreye bir puan verilerek bir değerlendirme yapılmıştır. Kriter sayısı 3'den az olan hastalarda mortalite oranı %1.2 ve majör komplikasyon insidansı %3.7 olarak bulunmuştur (hafif pankreatit). Üç veya daha fazla kriteri olanlarda majör morbidite ve mortalite hızı %62 dir (şiddetli pankreatit). Bu sistem daha sonra safra taşı

pankreatitine de uyarlandı. Bu sistemin genel duyarlılığı %61-100, özgülüğü %85-92'dir. Mortalite; 0-2 kriter varsa %2, 3-4 kriter varsa %15, 5-6 kriter varsa %40 ve 7-8 kriter varsa %100'dür (65, 66,67, 68, 69).

Tablo 2-3Ranson Kriterleri

| Nonbilier pankreatit için Ranson Kriterleri | | |
|--|------------------------|------------------------------------|
| | Başvuru anında | İlk 48 saatte |
| 1 | >55 yaş | >%10 hematokrit düşüşü |
| 2 | WBC> 16000 | >5 mg/dl BUN artışı |
| 3 | >200 mg/dl kan glukozu | <8 mg/dl seruc Ca düşüşü |
| 4 | >350 IU/1 LDH | Arter pO ₂ 60 mm/hg |
| 5 | >250 U/dl SGOT | >4 mEq/l baz defisiti |
| 6 | | >6 lt'den fazla sıvı sekestrasyonu |
| Bilier pankreatit için Ranson Kriterleri. | | |
| | Başvuru anında | İlk 48 saatte |
| 1 | >70 yaş | >%10 hematokrit düşüşü |
| 2 | WBC> 18000 | >2 mg/dl BUN artışı |
| 3 | >220 mg/dl kan glukozu | <8 mg/dl Seruc Ca düşüşü |
| 4 | >400 IU/1 LDH | >5 mEq/l baz defisiti |
| 5 | >250 U/dl SGOT | >4 lt'den fazla sıvı sekestrasyonu |

Imrie (Modifiye Glasgow) Kriterleri: Imrie ve arkadaşlarının prognostik kriterleri Ranson'un bir modifikasyonu olup; pO₂, kalsiyum, albumin, kan şekeri, üre, LDH, yaş ve lökosit sayısından ibaret laboratuvar parametrelerinin yatışı izleyen ilk iki günde tayinine dayanmaktadır. Yine 3 veya daha fazla kriterin başvurdan 48 saat itibariyle saptanması kötü prognozu gösterir. (Tablo 2-4) (70).

Tablo 2-4Modifiye Glasgow Kriterleri.

| |
|---|
| pO ₂ düzeyinin 60 mmHg'dan düşük olması |
| Albumin düzeyinin 3.2 g/l'nin altında olması |
| Kalsiyum düzeyinin 8 mg/dl'nin altında olması |
| Lökosit düzeyinin 15000 mm ³ 'ün üzerinde olması |
| Yaşın 55'in üzerinde olması |

| |
|--|
| LDH düzeyinin 180 mg/dl'nin üzerinde olması |
| Glukoz düzeyinin 180 mg/dl'nin üzerinde olması |
| Üre düzeyinin 45 mg/dl'nin üzerinde olması |

Bu skorum sistemlerinin doğruluğuna rağmen iki problem mevcuttur. Birincisi, hasta kategorizasyonu için 48 saatlik süre gereklidir. İkincisi, bireysel olarak şiddetli hastalığın tahmininde bu sistemlerin doğruluğu sınırlıdır. Glasgow'un bir prospektif çalışmasında Glasgow sisteminin duyarlılığı %71, testin pozitif tahmin değeri %60 olarak bulunmuştur. Ağır pankreatitli olan hastaların %30'uatlanmıştır. Üç veya daha fazla değeri olan hastalar şiddetli pankreatit sınıfına dâhil edilirler. (68,71).

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Klasifikasyon Sistemi: Yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların prognozunu belirleyen faktörlerin saptanmasında, mortalite olasılığı hakkında yorum yapılabilmesinde, farklı yoğun bakım ünitelerinde elde edilen sonuçların kıyaslanmasında temel kabul edilebilecek bir klasifikasyon sistemi ile ilgili çalışmalar 30 yılı aşkın bir zamandır sürmektedir (72,73).

George Washington Üniversitesi, Yoğun Bakım ve Anesteziyoloji Departmanı çalışanlarından bir ekip, kritik durumdaki hastanın akut fizyolojisinin ve kronik sağlık durumunun değerlendirilmesine dayanan, kısaca APACHE olarak isimlendirilen ve iki kısımdan oluşan bir klasifikasyon sistemi önermişlerdir. Bu klasifikasyon sisteminin ilk kısmı olan akut fizyoloji skoru hastanın yoğun bakım ünitesine yatışını izleyen ilk 24 saat içinde saptanmaktadır. Bu 34 parametre içerdiğinden dolayı kullanımı zor olan bir sistemdir. Knaus ve arkadaşları ilk APACHE modelini prototip kabul ederek, ölçümü yapılacak değişkenleri 34'den 12'ye düşürmüşler ve ortaya çıkan bu yeni sisteme APACHE II adını vermişlerdir. Bu yeni sistem hastanın yaşı, kronik sağlık ölçümü ve yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saat içinde ölçülen 12 fizyolojik değişkende hastanın en kötü değerleri (normalden en çok sapmış olanlar) üzerine kurulmuştur. Yapılan çalışmalar fizyolojik bozukluğu tanımlayan ve istatistiki doğruluk sağlayan en az sayıdaki parametrenin 12 olduğunu ortaya koymuştur. Dikkate alınan fizyolojik

parametreler, rektal ateş, ortalama arter basıncı, kardiyak nabız, solunum hızı, kan gazları, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit, beyaz küre ve Glasgow Koma Skalasıdır. Glasgow Koma Skalası, göz açma, verbal yanıt ve motor yanıt düzeylerinin puanlarını kapsar. Nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan Glasgow koma skalasının maksimum puanı 15'dir.

APACHE II skora sistemi, tanıya bağımlı olmadan prognozu etkileyen tüm faktörleri dikkate alan olguların iyileşmesi üstünde etkisi olan, yaş ve kronik sağlık durumunu da göz ardı etmeyen, skor yelpazesi geniş olan, düşük riskli olgular ile yüksek riskli olgular arasında geniş bir alan bırakan ve her yerde kolayca uygulanabilecek olan bir sistemdir (72).

3. Prognoz belirlemede kullanılan diğer yöntemde kontrastlı batin tomografisidir. BT inflamatuvar olayın yaygınlığını, pankreatik nekrozun derecesini ve infeksiyon varlığını en tarafsız belirten yöntemdir (63). Radyolojik tanı yöntemlerinin içinde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

APACHE II skora sistemi Ranson'da olduğu gibi ilk 48 saatte değil hastalığın herhangi bir evresinde kullanılabildiği için avantaj sağlar. Ancak hem Ranson hem de APACHE II kriterleri yüksek yanlış pozitiflik oranları taşırlar. Bunlar içerisinde hastalığın ciddiyetini ölçmede en güvenilir olanı Balthazar skora sistemi olmasına rağmen tüm hastalarda kontrastlı BT çekilmesini gerektirmesi ve deneyimli bir radyoloğa ihtiyaç duyulması nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır (74, 75, 76, 77).

Tablo 2-5APACHE II skora sistemi

| PUANLAR | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
|----------------------|------|----------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|-------|
| Rektal ateş | >41 | 39-40.9 | - | 38.5-38.9 | 36-38.4 | 34-35.9 | 32-33.9 | 30-31.9 | <29.9 |
| Ortalama kan basıncı | >160 | 130-159 | 110-129 | - | 70-109 | - | 50-69 | - | <49 |
| Nabız/dk | >180 | 140-179 | 110-139 | - | 70-109 | - | 55-69 | 40-54 | <39 |
| Solunum hızı/dk | >50 | 35-49 | - | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | - | <45 |
| Oksijenasyon | 500 | 350-499 | -349 | - | <200 | - | - | - | - |
| a)Fio2>0.5 | - | - | - | - | 70 | 61-70 | - | 55-60 | <55 |
| b)Fio2<0.5 | | | | | | | | | |
| Arterial pH | >7.7 | 7.6-7.69 | - | 7.5-7.59 | 7.33-7.49 | - | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | <7.15 |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|---------|---------|---------|---------|-------|---------|---------|-------|
| Serum K | >7 | 6-6.9 | - | 5.5-5.9 | 3.5-5.4 | 3-3.4 | 2.5-2.9 | - | <7.15 |
| Serum Na | >180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | - | 120-129 | 111-119 | <110 |
| Kreatinin (%mg) (ABY varsa x2) | >3.5 | 2-3.4 | 1.5-1.9 | - | 0.6-1.4 | - | <0.6 | - | - |
| Hematokrit | >60 | - | 50-59 | 46-49 | 30-45 | - | 20-29 | - | <20 |
| Lökosit | >40 | - | 20-39.9 | 15-19.9 | 3-14.9 | - | 1-2.9 | - | <1 |
| Hct-3 (kan gazı yok ise) | >52 | 41-51 | - | 32-40 | 22-31 | - | 18-21 | 15-17 | <15 |

Atlanta Sınıflaması: Akut pankreatit tanısı biyokimyasal, radyolojik incelemelerle ve klinik tablo göz önüne alınarak konulur. Akut pankreatit ve komplikasyonlarının terminolojisinde ve tanımında karışıklıkları önlemek için Amerika Birleşik Devletleri'nin Atlanta şehrinde 1992 yılında ilgili uzmanlar toplanarak bir konsensüsbildirisi yayınlamışlardır (78,79,80). Günümüzde hâlâ geniş kabul gören bu sınıflama Tablo 2-6'da özetlenmiştir.

Tablo 2-6 Akut pankreatit ve komplikasyonlarının Atlanta sınıflaması⁽⁷⁸⁾.

| | |
|---|---|
| Akut pankreatit (AP) | Pankreasın diğer çevresel veya uzak organ sistemlerinin farklı düzeylerde etkilendiği akut enflamatuvar süreci. |
| Hafif AP | Minimal organ yetersizliği ve sorunsuz iyileşmeyle birliktedir; şiddetli AP'nin özellikleri bulunmaz. Kontrastlı BT'de pankreas parenkimi genellikle normal kontrast tutar. |
| Ağır AP | Organ yetersizliği ve/veya nekroz, apse veya psödokist gibi lokal komplikasyonlarla birlikte görülür. |
| Ağır AP göstergeleri | Ranson skoru ≥ 3 veya APACHE II skoru ≥ 8 |
| Organ yetersizliği ve sistemik komplikasyonlar | |
| Şok | Sistolik kan basıncı < 90 mmHg |
| Solunum yetersizliği | PaO ₂ \leq 60 mmHg |
| Böbrek yetersizliği | Kreatinin \geq 117 μ mol / l veya rehidratasyon sonrası \leq 2 mg/dl |
| Gastrointestinal kanama | 24 saat içinde 500 ml |
| Yaygın intravasküler koagülopati | Trombosit \leq 100,000; fibrinojen <1 g/l ve fibrin yıkım ürünleri > 80 μ g/l |
| Ciddi metabolik bozukluklar | Kalsiyum \leq 1.87 mmol / l veya \leq 7.5 mg/dl |

| Lokal komplikasyonlar | |
|---------------------------------|--|
| Akut sıvı koleksiyonları | Akut pankreatitin erken döneminde gelişir, pankreasın içinde veya yakınındadır ve hiçbir zaman fibröz doku granülasyonunundan oluşan bir duvarı olmaz. Hastaların yaklaşık yarısında spontan gerileme görülür; diğer yarısında akut sıvı koleksiyonu pankreas apsesine veya psödokiste dönüşür. |
| Pankreas nekrozu | Diffüz veya fokal, tipik olarak da peripankreatik yağ dokusu nekrozuyla birlikte görülen ölü pankreas dokusu. Kontrast tutmayan pankreas parenkiminin >3 cm olması veya pankreas alanının % 30'dan fazlasının tutulması. |
| Akut psödokist | Fibröz veya granülasyon dokusuyla çevrili, akut pankreatit, pankreas travması veya kronik pankreatit sonucunda ve belirtilerin başlangıcından en az 4 hafta sonra ortaya çıkan, yuvarlak veya oval, çoğunlukla steril pankreas sıvısı koleksiyonu; Pü içerdiğinde bu lezyona "pankreas apsesi" adı verilir. |
| Pankreatik apse | Sınırlı ve genellikle pankreas komşuluğunda yerleşik, az miktarda pankreas nekrozu içeren veya hiç içermeyen, akut pankreatit veya pankreas travması sonrası ortaya çıkan intraabdominal pü koleksiyonu. Başlangıçtan itibaren genellikle 4. haftada veya daha sonrasında ortaya çıkar. Pankreas apsesi ve infekte pankreas nekrozu klinik tanım ve nekrozun düzeyi yönünde farklıdır. |

Hafif akut pankreatit minimal organ yetersizliği ve sorunsuz iyileşmeyle birlikte; şiddetli akut pankreatit'in özellikleri bulunmaz. Kontrastlı BT'de pankreas parenkimi genellikle normal kontrast tutar.

Ağır akut pankreatit organ yetersizliği ve/veya nekroz, apse veya psödokist gibi lokal komplikasyonlarla birlikte görülür.

Ağır akut pankreatit göstergeleri Ranson skoru ≥ 3 veya APACHE II skoru ≥ 8

3. KAN ELEMANLARI

3.1. Nötrofil:

Nötrofiller vücudumuzu bakteri ve mantarlara karşı savunan hücreleridir. Mikrop saldırısında-örneğin elinize kirli bir şeyle kestiğimizde- bölgeye ilk gelen savunma askerleri nötrofillerdir. Ömürleri ortalama 4-5 gündür. Lökositlerin % 60-70'ini nötrofiller oluşturur. Bakterileri yutup öldürürken kendileri de ölürler. Bu yüzden iltihapların içinde çok miktarda nötrofil bulunur. Laboratuvar ölçümünde çomak nötrofil ve parçalı nötrofil olmak üzere iki şekilde bulunur.

3.2. Lenfosit:

Kan sayımın da lenfosit yüzdesinin yüksek olması akla viral bir enfeksiyon (grip gibi) olduğunu akla getirir. Üç tip lenfosit vardır. B hücreleri (kemik iliği kaynaklı) antikor üretir, hastalık etmenlerine bağlanarak onları yok eder. T hücreleri (thymus bezi kaynaklı) vücudun bağışıklık cevabından sorumludur. Naturel killer hücreler bir virüs veya kanser tarafından etkilenen veya kanserleşme eğilimi gösteren vücut hücrelerini yok eder.

3.3. Trombositler:

Trombositler kanın pıhtılaşma fonksiyonunu sağlayan küçük kan hücreleridir. Bunlarda alyuvarlar gibi çekirdeksiz disk şeklinde hücrelerdir. 9-10 günlük ömürlerini tamamlayınca dalakta parçalanırlar. Herhangi bir yaralanma durumunda hemen kanayan veya yırtılan damar bölgesine gidip birbirine yapışarak ve damarı büzerek pıhtılaşmayı sağlar ve kanamayı engellerler. Trombosit sayısının az olması kanama riskini artırır, tam tersi fazla olması kanama riskini azaltır. Trombosit seviyesinin normalin biraz altında olması mutlaka bir hastalık olduğu veya kanama olacağı anlamına gelmez, bazı insanlarda (yaklaşık olarak her 20 kişiden birinde) hastalık olmadığı halde normal değerlerin altında bir trombosit seviyesi görülebilir. Aspirin, cyclooxygenase-1 (COX1) enziminin çalışmasını durdurarak trombositlerin fonksiyon görmesini engelleyerek kanamayı kolaylaştırır. Bu etki uzun sürelidir, bu yüzden ameliyat olacak hastalarda aspirinin etkisinin geçmesi için bir hafta önceden kesilmesi önerilir.

3.4. Nötrofil / Lenfosit Oranı:

Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küresayısı ve onun alt tipleri bir çok hastalıkta istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Akut inflamatuvar süreçlerde nötrofil sayısında artışın yanı sıra akut strese bağlı olarak lenfosit sayısında azalma immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur (81). Bazı çalışmalar lenfosit sayısındaki azalmanın stres ile ilişkili olarak kortizol salınımına bağlı olduğunu ortaya koymuştur (82). Özellikle son yıllarda hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası gelişen lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks farklı çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış olup enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır (83).

3.5. Platelet / Lenfosit Oranı:

Trombosit agregasyonu bir çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar. Ortalama platelet volümü (MPV), platelet aktivasyon ve fonksiyonunun önemli bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (84). Yüksek MPV değerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (85). PLR önemli bir inflamatuvar marker olarak bulunmuş olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda PLR'nin bazı hastalıklarda ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarda erken dönemde bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (86, 87).

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Araştırmanın Etik Yönü

‘Akut Pankreatit Şiddetinin Değerlendirilmesinde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranının Rolü’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 17.07.2014 tarih ve 71522473/050.01.04/64 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.

4.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için statisticalpackageforsocialsciences for Windows 18,0’ (SPSS 18 inc) programı kullanıldı. Çalışma verilerini değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans dağılımı, %) kullanıldı ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında ANOVA, Fischer’s testi kullanıldı. Nicel veriler analiz edilmeden önce kolmogrowsimirow testi yardımıyla normal dağılım gösterip göstermediği test edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler ANOVA testi, göstermeyen veriler Mann Whitney U testi yardımıyla değerlendirildi. İki den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için non parametrik Spearman Testi kullanıldı. Sonuçlar %95’ lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bu prospektif çalışma TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra 15.09.14-15.01.15 tarihleri arasında yapıldı.

4.3. Çalışma Grubu

Bu prospektif çalışmaya TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine 15.09.14-15.01.15 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan, klinik ve radyolojik olarak akut pankreatit tanısı kesinleşen 200 hasta ile yapıldı (hasta grubu). Çalışmaya cinsiyet ve yaşça uyumlu 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Klinik ve laboratuvar olarak akut pankreatit tanısı alan hastalar için daha önceden

hazırlamış olduğumuz standart çalışma formu dolduruldu. Bu forma hastanın yaşı, cinsi, hastanın özgeçmisi (diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, hiperlipidemi), hemogram ve biyokimya parametreleri kaydedildi. Akut pankreatitin ciddiyeti ve prognozu ise Ranson ve Apache skorlaması ile değerlendirildi.

Her bir hastadan pankreatit risk faktörleri açısından detaylı anamnez alındı. Akut pankreatitin olası etyolojisi açısından tüm hastalara akciğer grafisi, hemogram, biyokimya testleri, elektrokardiyografi (EKG), batın ultrasonografisi (USG), kontrastlı batın tomografisi (BT), endikasyon saptanan hastalara endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatikografi (ERCP) yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri şunlardı;

TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine akut pankreatit tanısı ile yatan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda herhangi bir dışlama kriteri oluşturulmadı. Verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

4.4. Akut Pankreatit tanısı ve şiddet değerlendirmesi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisi ve/veya gastroenteroloji polikliniğine tipik pankreatit semptomlarıyla başvuran ve kan amilaz düzeyinde normalin üç katından fazla yükselme akut pankreatit olarak tanımlandı.

Kliniğe yatırılan hastaların başvuru ve 48. saat hemogram ve geniş biyokimya testleri yapıldı. Özellikle hemoglobin (Hgb), nötrofil, lenfosit, platelet, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, kalsiyum, trigliserid (TG), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), glukoz değerleri kaydedildi. Her hasta yatışı sonrasında biliyer/nonbiliyer ayrımı açısından batın ultrasonografisi (USG) ile değerlendirildi. Safra kesesi ve/veya safra yollarında taş varlığı biliyer pankreatiti düşündürürken, yokluğu nonbiliyer akut pankreatit olarak kabul edildi. Klinik olarak komplikasyon düşünülen hastalara kontrastlı BBT çekildi.

Böylece nekrotizan pankreatit, psödokist, hemorajik pankreatit gibi cerrahi gerektirebilen komplikasyonlar saptandı.

Elde edilen veriler ışığında hastalık şiddeti ve prognozu belirlendi. Hastalık şiddeti Atlanta kriterlerine göre, hafif, orta, şiddetli, prognozu ise Ranson kriterleri ile değerlendirildi. Akut pankreatit ve komplikasyonlarının tanımında bir çok farklı terminoloji tanımlanmış olup, bu karışıklıkları önlemek için Amerika Birleşik Devletleri'nin Atlanta şehrinde 1992 yılında yapılan bir toplantıda ortak bir karar alınıp bir konsensüs bildirisi yazılıp yayınlamışlardır(78, 79, 80).

1976'da Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin şiddetini değerlendirmede çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin prospektif değerlendirilmesini tanımladılar. Hastanın ilk başvurusunda ve ilk 48 saatte bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile mortalitenin doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir (67). Ranson kriterlerinde her bir parametreye bir puan verilerek bir değerlendirme yapılmıştır. Kriter sayısı 3'den az olan hastalarda mortalite oranı %1.2 ve majör komplikasyon insidansı %3.7 olarak bulunmuştur (hafif pankreatit). Üç veya daha fazla kriteri olanlarda majör morbidite ve mortalite hızı %62 dir(şiddetli pankreatit). Bu sistem daha sonra safra taşı pankreatitine de uyarlandı. Bu sistemin genel duyarlılığı %61-100, özgüllüğü %85-92'dir. Mortalite; 0-2 kriter varsa %2, 3-4 kriter varsa %15, 5-6 kriter varsa %40 ve 7-8 kriter varsa %100'dür (65,66,67,68,69).

5. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan 200 akut pankreatit hastası ve 35 sağlıklı gönüllü alındı. 200 hastanın 72'si (%36) erkek, 128'i (%64) kadın iken, 35 sağlıklı gönüllünün 18' i (%51) erkek, 17' si (%49) kadın idi. Her iki grup arasında cins açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5-1).

Hasta grubunun yaş ortalaması 60.17 ± 17.19 , kontrol grubunun yaş ortalaması 46.68 ± 16.96 idi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5-1).

Tablo 5-1Hasta ve kontrol grubunu bazı demografik ve biyokimyasal özellikleri

| Değişken | Hasta(ort±ss) | Kontrol (ort±ss) | P değeri |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Erkek cins (n) | 72 (%36) | 18(%51) | 0,08*** |
| Kadın cins (n) | 128(%64) | 17(%49) | 0,06*** |
| Yaş (yıl) | 60.17±17.19 | 46.68±16.96 | 0.00* |
| Lenfosit (K/uL)(geliş) | 1420,58±813,34 | 2869,37±3183,09 | 0,00** |
| Nötrofil (K/uL)(geliş) | 9410,15±4883,12 | 4532,86±1402,27 | 0,00** |
| Plt (K/uL)(geliş) | 240.76±80.03 | 285.71±69.08 | 0.00* |
| Lenfosit (K/uL)(48.sa) | 1705.61±1155.63 | 2869.37±3183.09 | 0.00* |
| Nötrofil (K/uL)(48.sa) | 7898,22±4970,14 | 4532,86±1402,27 | 0,00** |
| Plt (K/uL)(48.sa) | 212,92±72,38 | 285,71±69,08 | 0,00* |

*ANOVA

**Mann-Whitney U

***Chi-Square

Hasta ve kontrol grubu geliş lenfosit düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun lenfosit düzey ortalaması $1420,58\pm 113,34$, kontrol grubunun lenfosit düzey ortalaması $2869,37\pm 3183,09$ idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre lenfosit düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5-1).

Hasta ve kontrol grubu geliş nötrofil düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun nötrofil düzey ortalaması $9410,15\pm 4883,12$, kontrol grubunun nötrofil düzey ortalaması $4532,86\pm 1402,27$ idi. Nötrofil düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). (Tablo 5-1).

Hasta ve kontrol grubu platelet düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun platelet düzeyleri ortalaması 240.76 ± 80.03 , kontrol grubunun platelet düzeyleri ortalaması 285.71 ± 69.08 idi. Platelet düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 5-1)

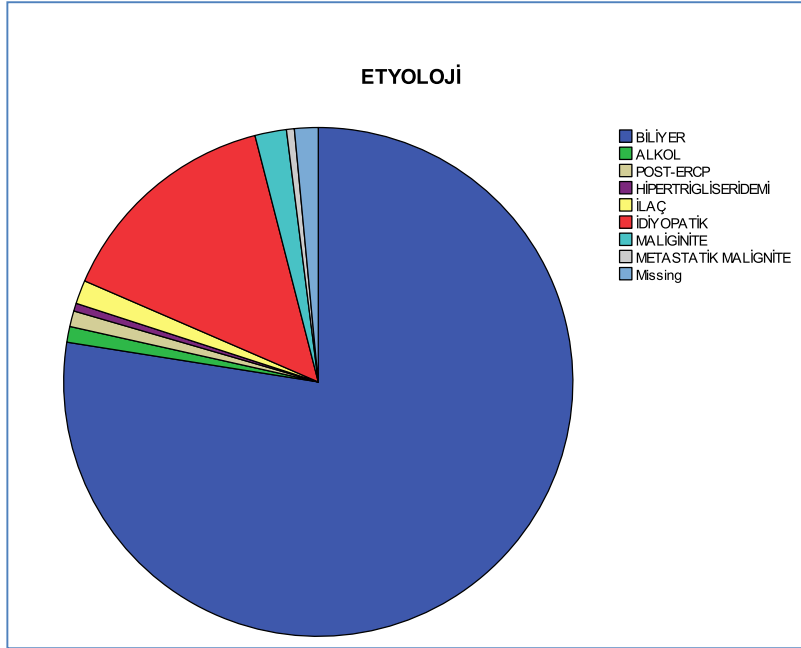
Hasta ve kontrol grubu 48. saat lenfosit düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun 48. saat lenfosit düzeyleri ortalaması 1705.61 ± 1155.63 , kontrol grubunda ise 2869.37 ± 3183.09 idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre 48. saat lenfosit düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). (Tablo 5-1)

Hasta ve kontrol grubu 48. saat nötrofil düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun 48. saat nötrofil düzeyleri ortalaması $7898,22 \pm 4970,14$, kontrol grubunda ise $4532,86 \pm 1402,27$ idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre 48. saat nötrofil düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 5-1)

Hasta ve kontrol grubu 48. saat platelet düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun 48. saat platelet düzeyleri ortalaması $212,92 \pm 72,38$, kontrol grubunda ise $285,71 \pm 69,08$ idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre 48. Saat platelet düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 5-1)

Tablo 5-2 Hastalık etyolojisine göre sınıflaması

| Etyoloji | Sayı | % |
|-----------------------|------------|-------------|
| Biliyer | 155 | 77,5 |
| Alkol | 2 | 1,0 |
| Post-ercp | 2 | 1,0 |
| Hipertrigliseridemi | 1 | ,5 |
| İlaç | 3 | 1,5 |
| İdiyopatik | 31 | 16 |
| Maliginite | 4 | 2,0 |
| Metastatik maliginite | 1 | ,5 |
| Total | 197 | 98,5 |

Grafik-1: Hastalık etyolojisi

Çalışmamıza alınan 200 hastanın etyolojisinde, 155'ini (%77,5) biliyer nedenler, 31'ini (%16) idiyopatik nedenler, 4'ünü (%2) primer malignite, 3'ünü (%1,5) ilaçlar, 2'sini (%1) alkol, 2'sini (%1) post ERCP, 1'ini (%0,5) hipertrigliseridemi, 1'ini (%0,5) metastatik malignite oluşturmaktadır (Tablo5.2) (Grafik-1).

Tablo 5-2Hasta ve kontrol grubunun geliş NLR ve PLR düzeyleri arasındaki ilişki.

| Değişken (ort±ss) | Hasta | Kontrol | P değeri |
|-------------------|-----------|-----------|----------|
| NLR | 9,84±9,60 | 2,00±0,86 | 0,00** |
| PLR | 0,23±0,18 | 0,12±0,04 | 0,00** |

*ANOVA

**Mann Whitney U

NLR ortalaması hasta grupta 9,84±9,60 iken kontrol grubunda 2,00±0,86 idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre NLR düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 5-3).

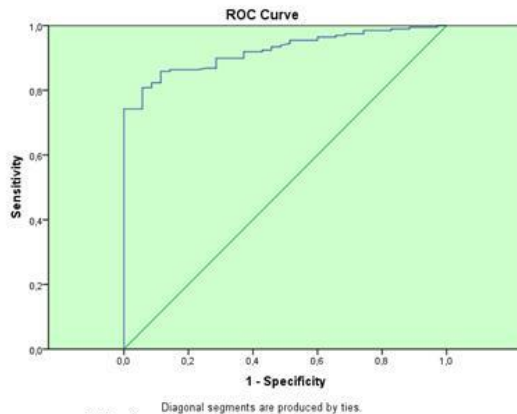
PLR ortalaması hasta grupta 0,23±0,18 iken kontrol grubunda 0,12±0,04 idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre PLR düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 5-3).

Tablo 5-3Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun cut-off değerleri

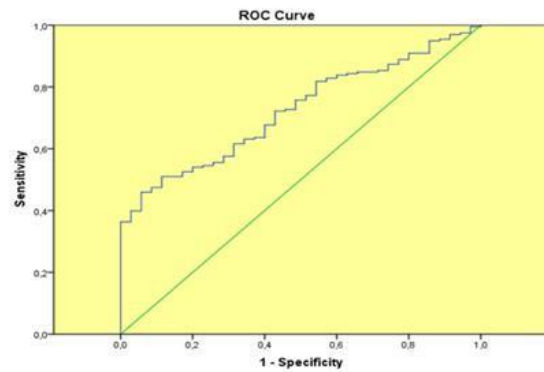
| Değişken | Sensitivite | Spesivite | Cut-off |
|----------|-------------|-----------|---------|
| NLR | %86 | %88 | 2,85 |
| NLR | %74 | %97 | 3,98 |
| NLR | %99 | %2 | 0,65 |
| PLR | %64 | %62 | 0,14 |
| PLR | %1 | %99 | 1,02 |
| PLR | %98 | %1 | 0,05 |

Çalışmamızda, NLR parametresi için cut-off değeri 2,85 olarak seçildiğinde testin tanı değeri sensitivite %86 ve spesifite %88 olarak saptanmıştır. Cut-off değeri 3,98 olarak seçildiğinde testin tanı değeri sensitivite %74 ve spesifite %97 olarak bulundu. Cut-off değeri 0,65 olarak seçildiğinde testin tanı değeri sensitivite %99 ve spesifite %2 olarak bulundu (Tablo 5-4) (Grafik-2).

Çalışmamızda, PLR parametresi için cut-off değeri 0,14 olarak seçildiğinde testin tanı değeri sensitivite %64 ve spesifite %62 olarak bulundu. Cut-off değeri 1,02 olarak seçildiğinde testin tanı değeri sensitivite %1 ve spesifite %99 olarak saptanmıştır. Cut-off değeri 0,05 olarak seçildiğinde testin tanı değeri sensitivite %98 ve spesifite %1 olarak bulundu (Tablo 5-4) (Grafik-2).

Grafik-2: NLR-PLR Roc Eğrileri

Şekil a) NLR-ROC analizi



Şekil b) PLR-ROC analizi

Tablo 5-4Hasta grubunda hastalık şiddetlerine göre bazı geliş biyokimyasal değerleri

| Değişkenler | Hafif | Orta | Şiddetli |
|-----------------|------------------|----------------|-------------------|
| Nötrofil | 8776,11 ±4124,05 | 11748,67 ±6980 | 11157,37 ±5188,29 |
| PLT | 241,23 ±76,55 | 254,73 ±81,67 | 223,58 ±101,59 |
| NLR | 9,23 ±9,67 | 11,47 ±9,61 | 12,80 ±9,71 |
| PLR | 0,23 ±0,17 | 0,24 ±0,15 | 0,25 ±0,23 |
| CRP | 47,98 ±52,35 | 85,63 ±97,89 | 149,53 ±118,08 |

Tablo 5-5Hasta grubunda hastalık şiddeti ile başvuru anındaki bazı biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

| | Nöt | Nlr | Plr | Crp | Plt |
|-----------------|------------------|------------|-----------|---------------|---------------|
| Hafif | 8776,11±4124,05 | 9,23±9,67 | 0,23±0,17 | 47,98±52,35 | 241,23±76,55 |
| Orta | 11748,67±6980 | 11,47±9,61 | 0,24±0,15 | 85,63±97,89 | 254,73±81,67 |
| P değeri | 0,37** | 0,48* | 0,94* | 0,00** | 0,67* |
| Hafif | 8776,11±4124,05 | 9,23±9,67 | 0,23±0,17 | 47,98±52,35 | 241,23±76,55 |
| Şiddetli | 11157,37±5188,29 | 12,80±9,71 | 0,25±0,23 | 149,53±118,08 | 223,58±101,59 |
| P değeri | 0,37** | 0,28* | 0,88* | 0,00** | 0,63* |
| Orta | 11748,67±6980 | 11,47±9,61 | 0,24±0,15 | 85,63±97,89 | 254,73±81,67 |
| Şiddetli | 11157,37±5188,29 | 12,80±9,71 | 0,25±0,23 | 149,53±118,08 | 223,58±101,59 |
| P değeri | 0,37** | 0,88* | 0,98* | 0,00** | 0,38* |

*ANOVA

**Kruskal Wallis

Hasta grubu akut pankreatit açısından Atlanta tanı kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırıldığında;

Nötrofil ortalaması hafif grupta 8776,11±4124,05, orta grupta 11748,67±6980,98, şiddetli grupta 11157,37±5188,29 idi. Nötrofil düzeyleri hafif ve orta grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüklüdü (p=0,03), diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 5-5,5-6).

Platelet düzey ortalaması hafif grupta 241,23±76,55, orta grupta 254,73±81,67, şiddet grupta 223,58±101,59 idi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında platelet düzey ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı

($p>0,05$) (Tablo 5-5, 5-6).

NLR ortalaması hafif grupta $9,23\pm9,67$, orta grupta $11,47\pm9,61$, şiddetli grupta $12,80\pm9,71$ idi. NLR ortalaması gruplar arasında istatistiksel açılarından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5-5, 5-6).

PLR ortalaması hafif grupta $0,23\pm0,17$, orta grupta $0,24\pm0,15$, şiddetli grupta $0,25\pm0,23$ idi. Hafif grup ile orta grup arasında ($p=0,03$), hafif grup ile şiddetli grup arasında ($p=0,04$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken, orta grup ile şiddetli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p\leq0,05$) (Tablo 5-5, 5-6).

CRP ortalaması hafif grupta $47,98\pm52,35$, orta grupta $85,63\pm97,89$, şiddetli grupta $149,53\pm118,08$ idi. Hafif ve orta grup arasında, hafif ve şiddetli grup arasında, şiddetli ve orta grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. ($p<0,05$)(Tablo 5-5, 5-6).

Tablo 5-6Hafif ve şiddetli grupta NLR ortalamasının geliş ve 48. saatleri arasındaki ilişki

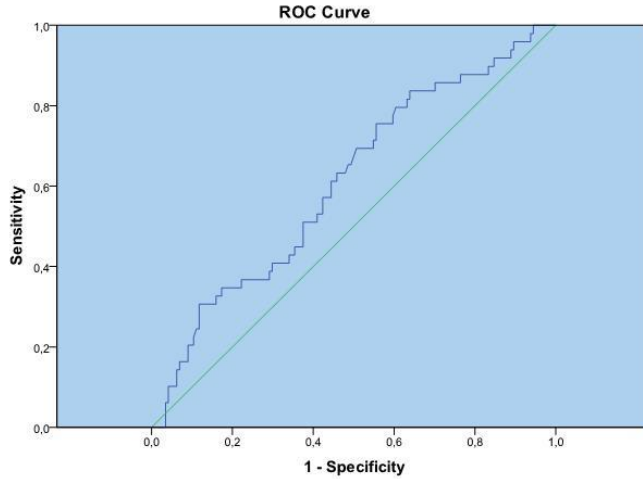
| NLR (ort.) | Geliş | 48.saat | P değeri |
|------------|-------|---------|----------|
| Hafif | 9,18 | 5,42 | 0,00* |
| Şiddetli | 11,99 | 11,82 | 0,15* |

*Wilcoxon

Hafif grupta geliş NLR ortalaması 9,18 iken 48. saat NLR ortalaması 5,42 olup iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,00$) (Tablo 5-7).

Şiddetli grupta gelişinde NLR ortalaması 11,99 iken 48. saat NLR ortalaması 11,82 olup iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,15$) (Tablo 5-7).

Çalışmamızda geliş NLR parametresi için cut-off değeri 2,85 olarak seçildiğinde hastalık şiddeti açısından testin tanı değeri %86 sensitif ve %88 spesifik olarak bulundu (Grafik-3) ($p=0,02$, $R^2:0,61$).

Grafik-3: Hastalık Şiddetine Göre Geliş NLR ROC Eğrisi**Şekil)** NLR ROC analizi**Tablo 5-7**Hafif ve şiddetli grupta PLR ortalamasının geliş ve 48. saatleri arasındaki ilişki

| PLR (ort.) | Geliş | 48.saat | P değeri |
|------------|-------|---------|----------|
| Hafif | 0,23 | 0,17 | 0,13* |
| Şiddetli | 0,24 | 0,20 | 0,15* |

*Wilcoxon

Hafif grupta PLR ortalaması gelişte 0,23 iken, 48. saatte 0,17 idi. 48. Saatteki PLR ortalaması geliş PLR ortalamasından istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,13$).

Şiddetli grupta PLR ortalaması gelişte 0,24 iken,48. saatte 0,20 idi. 48. SaattekiPLR ortalaması ve geliş PLR ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,15$).

6. TARTIŞMA

Akut pankreatit, mortalite ve morbidite yüksekliği ile dikkat çeken pankreasın önemli bir hastalığıdır. İnsidansı 4,9-35/100.000 arasında değişmektedir. Erkeklerde daha sık görülmekte ve siyah ırkta, beyazlara göre 3 kat daha sıktır. Hastalık 30-66 yaş aralığında sık görülmektedir. Etyolojiye göre yaş aralığı değişiklik göstermektedir. Birleşik devletlerde her yıl 300.000' den fazla hasta akut pankreatit tanısıyla hastaneye yatmaktadır. Vakaların yaklaşık 20,000' i ölümle sonuçlanmaktadır (88). Hastalığın bazen çok hafif ve çok şiddetli klinikte olması tanı güçlüğüne neden olur. Bu durum önlenbilir sebeplerin atlanmasına ve gelişebilecek ikinci ataklarla ölüme neden olabilmektedir. Vakaların %80' i hafif olup ciddi morbidite oluşturmaksızın, %20' si şiddetli seyretmektedir. Yıllar içinde şiddetli pankreatit sıklığında bir azalma gözlenmemiştir (89).

Patofizyolojisini, bölgesel dokularda ve diğer bazı organlarda değişikliğe yol açan akut inflamasyon oluşturur. İnflamasyon kaskadı, klinik ve deneysel çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. İnflamasyon derecesine göre hastalığın histopatolojisi hafif interstisyel ödemden ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar gidebilen geniş bir tablo sergiler (23).

Etyolojinin % 70-80' ini safra kese taşları ve alkol oluşturmaktadır. Ülkeler arasında etyoloji farklılık göstermektedir. Örneğin, batı ülkelerinde ilk sırada alkol yer alırken, ülkemizde biliyer nedenler ilk sırayı oluşturmaktadır (90-91). Diğer nedenler sıklık sırasına göre; abdominal travma, hipertrigliseridemi, ampulla vater ve pankreas tümörü, enfeksiyöz nedenler, ilaçlar, ERCP ya da cerrahi girişimler şeklindedir. Bunun yanında % 10 olguda etyolojik neden saptanamamakta ve bu olgular 'idyopatik pankreatit' olarak adlandırılmaktadır (92, 93). Literatür incelendiğinde ülkemizdeki akut pankreatit etyolojisine yönelik birçok çalışma göze çarpar. Özellikle Refik A. ve ark.'nın 129 hasta ile yaptığı çalışmada biliyer nedenler (% 64,3) ve idiyopatik nedenler (% 26,4) ilk iki sırayı oluşturmaktadır (94). Tamer ve ark.'ın 84 hasta ile yaptığı çalışmada benzer şekilde biliyer nedenler vakaların % 66' sını, idiyopatik nedenler ise % 31' ini oluşturmaktadır (95). Çalışmamıza alınan 200 hastanın etyolojisi incelendiğinde, 155' ini (%77,5) biliyer nedenler, 31' ini (%16) idiyopatik nedenler, 4' ünü (%2) primer malignite, 3' ünü (%1,5) ilaçlar, 2' sini (%1)

alkol, 2' sini (%1) post ERCP, 1' ini (%0,5) hipertrigliseridemi, 1' ini (%0,5) metastatik malignite oluşturmaktadır. Literatür ile kıyaslandığında çalışmamızda literatüre benzer şekilde ilk iki sırayı biliyer ve idiyopatik nedenler oluşturmaktadır. Ancak biliyer nedenler oran olarak çalışmamızda literatürden daha yüksek bulunmuştur. Refik A ve ark' nın çalışmasına göre biliyer nedenlerin çalışmamızda daha yüksek oranda olması çalışmanın bölgesel farklılığına bağlanabilir. Tamer ve ark' nın çalışması ile ortak örnekleme sahip çalışmamızda örneklem hacminin yüksekliği söz konusu farklılığa yol açmış olabilir.

Tanı anamnez ve fizik muayene ile konur. Ancak akut pankreatit kliniği farklı hastalıklarla benzer bulgular içerebilir.

Klinik bulgular net olmayan bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, sepsis ve metabolik bozukluk semptomları gibi değişik tablolarda karşımıza çıkabilir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için laboratuvar testleri ve abdominal görüntüleme yöntemleri gereklidir. Kanda saptanabilen pankreatik enzimler olan amilaz ve lipaz yüksekliği tanıda son derece önem arz etmektedir (96, 97, 98, 99,100). 1992' de Atlanta sempozyumunda akut pankreatit tanı kriterleri; karın ağrısı ve serum amilaz veya lipaz seviyesinde normalin 3 katı yükselme olarak belirlenmiştir (101). Biz de çalışmamızda akut pankreatit tanısını karın ağrısı ve serum amilazında üç kattan fazla yükselme varlığı ile koyduk.

Akut pankreatitte, erken dönemde pankreasta meydana gelen değişiklikleri değerlendirme açısından BBT çok faydalıdır. Batın USG de safra kesesi ve safra yolları hakkında bilgi verir.

Bizde çalışmamızda her hastayı USG ile değerlendirdik. Şiddetli pankreatit kriterlerine uyan hastalar kontrastlı BBT ile değerlendirildi.

Akut pankreatit kimi zaman non-spesifik klinik semptomlar ile de prezente olabilir. Bu nedenle tanıda oldukça dikkat edilmeli ve ayırıcı tanı çok iyi yapılmalıdır. Akut pankreatitte erken dönemde hastalığı saptayacak, hastalığın seyri ve prognozu hakkında bize fikir verecek bir belirteç veya parametre bulunmamaktadır. Yapılan

klirik çalışmalar çok kısıtlı olup detaylı veri ve klinik deneyimler çok yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmamızda akut pankreatitte, NLO ve PLO' nun subklinik-klinik inflamasyonun göstergesi olabilirliği, boye ise hastalık şiddeti, progresyon ve prognoz takibinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık. Bu iki parametrenin ulaşımı kolay, maliyeti duşuk ve hesaplanması basit olması hipotezimizin desteklenmesi halinde literatüre ve klinik değerlendirmelere katkı sağlayacaktır.

NLO; nötrofil/lenfosit, PLO platelet/lenfosit olarak manuel hesaplanan iki ayrı orandır.

Nötrofiller lökositler içerisinde en yaygın olan huce tipleridir. Bu hüceler kemik iliğindeki kök hucelerden üretilerek dolaşıma salınırlar. Nötrofiller, akut enfeksiyonlarda, inflamasyonlarda ve bazı kanserlerde önemli rolleri bulunan fagositik hucelerdir (102, 103).

Lenfositler adaptif immün sistemin temel bileşeni olan lokositlerdir. Yabancı antijenlerin tanınarak bu antijenlere karşı yanıt oluşturulmasında, patojenlerin ve patojenle enfekte hücelerin ortadan kaldırılmasında ve bu patojenlere karşı immün hafızanın gelişmesinde rol oynarlar.

Gunumuzde NLO ile inflamasyon arasındaki ilişki birçok teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. NLO özellikle ilk etapta kanser hastalarında çalışılmış ve gün işığına çıkarılmıştır. Tümör çevresindeki inflamasyonun tümör gelişimini, evre dokulara invazyonunu ve metastaz yapabilme kabiliyetini etkilediği kabul edilmektedir (104, 105). Bu mekanizmada, nötrofiller ve lenfositler en etkin role sahiptir. NLO; protumoral inflamatuvar durum ile antitümöral immün durum arasındaki dengenin bir göstergesidir.

Lokositlerden özellikle nötrofil ve lenfositler, inflamasyon ile seyreden hastalıkların çoğunda prognozu belirlemede kullanılabilecek belirteçlerdir. İnflamatuvar süreç içeren akut pankreatittin prognoz göstergesi olarak kullanılan Ranson ve APACHE2 skorlama sistemleri ile nötrofil ve lenfosit sayılarını kıyaslayan pek çok çalışma

mevcuttur. Özellikle şiddetli akut pankreatitin SIRS ve çoklu organ yetmezliğine gidiş aşamalarında nötrofil sayısında anlamlı bir yükselme görülmüştür. Lenfositler genellikle stres başlangıcında, inflamasyona cevap olarak artış gösterir. Yapılan çalışmalar bu süreçteki NLO artışını, nötrofil sayısındaki yükselmenin lenfositlere görece daha yüksek olması ile açıklamıştır.

NLO oranı akut ve kronik inflamasyon ile ilgili bir çok hastalıkta arttığı literatürler incelendiğinde gözlenmektedir. Bunların içinde tümöral olgular ilk sırayı almakla birlikte, iskemik inme, akut myokard enfarktüsü, aterosklerotik hastalıklar, akut pankreatit gibi bir çok farklı hastalık grubunda inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (106, 107, 108, 109).

İnflamasyonun akut döneminde lenfosit düzeyinde minimal bir artış gözlenmektedir. Ancak ilk 24 saat içinde lenfopeni tablosu ortaya çıkar. Kontrol altına alınamamış inflamasyon, lenfosit dağılımında değişikliğe yol açarak apoptozis kaskadını uyarıp lenfopeniyi derinleştirir (110). Sonuç olarak, inflamasyonda erken dönemde nötrofil düzeyi artarken rölatif bir lenfopeni tablosu görülmektedir. Bu durum inflamasyon derinleştikçe artış göstermektedir (111).

Bizim çalışmamızda akut pankreatit hastalarının ilk 24 saatteki nötrofil düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, lenfosit düzeyi düşük bulunmuştur. Bu bulgumuz inflamasyonda nötrofil ve rölatif lenfopeni şeklindeki literatürü desteklemektedir.

Başvuru NLO ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu durum, Suppiah ve ark' nın yaptığı çalışmada olduğu gibi literatürü desteklemektedir (112). Ancak tüm literatürler incelendiğinde şimdiye kadar akut pankreatit ve NLO ile ilişkili çalışmalar birkaç taneden öteye geçmemiştir.

Aynı tablo çalışmamızdaki hastaların 48. saatindeki nötrofil düzeyi ve NLO düzeyi için de geçerliliğini korumaktadır. Bu durum akut pankreatitte inflamasyonun 48. Saatte de devam ettiğini düşündürmektedir.

İnflamasyon sürecinde, lenfopeninin ilerlemesi ve nötrofil ile birlikteliği inflamatvar hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir (109). Çalışmamızda ilk 24 saatteki NLO

ortalamasının hafif, orta ve şiddetli gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir. Hastalık şiddetine göre, NLO ortalaması geliş ve 48. saat olarak kıyaslandığında hafif grupta anlamlı olarak düşme saptanmış, şiddetli grupta ise anlamlı bir düşme saptanmamıştır. Bu durum erken dönem NLO ortalamasının hastalık şiddetini belirlemede etkin role sahip olmadığını göstermektedir. Ancak 48. saat NLO düzeyi düşüklüğü veya yüksekliği hastalık şiddetinde söz sahibidir. Bu durum 48. Saat NLO düzey değişikliğini Atlanta sınıflaması yerine kullanılabilecek basit, kolay ve ucuz bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Akut pankreatit hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada hastalık şiddeti için NLO cut-off değeri 4,7' nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (109). Çalışmamızda hastalık tanısında, %86 sensitivite, %88 spesifite ile NLO için cut-off değeri 2,81 olarak saptanmıştır. Hastalık şiddeti için ise %86 sensitivite ve %88 spesifite ile NLO cut-off değeri 2,85 olarak saptanmıştır.

Son zamanlarda NLO ile çeşitli kanserlerin prognozu arasındaki ilişkiyi göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kanser prognozu ile NLO arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Cho H ve ark' ı NLO' daki artışın ovarian kanserde (113), Walsh SR. ve ark. kolorektal kanserde67, Yamanaka T. ve ark. gastrik kanserde (114) kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında Clark EJ. ve ark. pankreatik duktal adenokarsinomda (115) preoperatif lenfosit miktarındaki artışın yani düşük NLO' nın iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Kalıcı lenfopeni NLO düzeyindeki artış ve nötrofili gibi kötü prognoz göstergesidir (109). Bakteriyemi veya sepsis ile acile başvuran ve yoğun bakım ünitesindeki hastalar üzerinde yapılan persistan lenfopeni olguları üzerindeki çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (116, 117). Özellikle septik şok hastalarında lenfopeninin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (110). Ancak çalışmamızda hastalık prognozu ve NLO düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik detaylı inceleme yapılamamıştır. Bu yönüyle çalışmamızdaki eksiklik göze çarpmaktadır.

PLO son zamanlarda trombotik inflamatuvar hastalıklarda pankreas ve kolorektal kanserler gibi çok çeşitli malignitelerde hastalığın yaşam süresini gösteren bağımsız bir risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İlhan ve ark' ın yaptığı çalışma PLO akut pankreatit değerlendirmede prediktif öneme sahip olup olmadığını

araştırmasına rağmen anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda da akut pankreatit hastalarında PLO anlamlı olarak yüksekliği saptansa da hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; farklı klinik prezentasyonları olabilen akut pankreatit tanısını ve klinik progresyonu nu gösterebilecek kolay ulaşılabilir, ucuz bir biyomarker ihtiyacı bulunmaktadır. İnflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilen ve prognostik öneme sahip olduğuna dair yayınlar bulunan NLO ve PLO ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi çalışmamızda göstermeyi amaçladık. Akut pankreatit tanısında NLO ve PLO yüksekliğini anlamlı saptadık. Ancak sadece NLO düzeyinde ilk 48 saat içerisindeki değişiklik hastalık şiddeti ile ilişkili bulduk. Bu yönü ile Atlanta sınıflaması' na benzer şekilde kullanılabilir kolay uygulanabilen ve ulaşılabilen bir parametre olarak NLO' ya çalışmamızda dikkat çekmek istiyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Schwartz, Textbook. Principles of Surgery 8. Edition 2005; 1222-1296
2. William E. Fisher, Dana K. Andersen, et al. Schwartz's Principles of Surgery 2005; 1221-1296.
3. Snell R. The Gastrointestinal Tract. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992; 254-255.
4. Fisher EW. Andersen DK. Bell RH Jr. Saluja AK. Brunicaardi FC. Pancreas. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005;1221-1297.
5. Moore KL. The Abdomen. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985;220-224.
6. Guyton A C. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. 1989
7. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555
8. 22. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330: 1198-1210
9. Eugene P, DiMagno and Suresh Chari. Acute pancreatitis. In: Sleisenger&Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease 1998; 816-818.
10. Pandol SJ. Acute pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2005; 21: 538-43.
11. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007;132:2022-44.
12. Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. Pancreas 2013;42:483-7.

13. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R, Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S15.
14. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol.* 2000;28(2):91.
15. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88(7):975.
16. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, et al. National Study of United States emergency department visits for acute pancreatitis. *BMC Emerg Med* 2007; 22;7:1.
17. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic and idiopathic pancreatitis in California. *Pancreas* 2006; 33(4):336-44.
18. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi, İ. Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; 239-262
19. Grendell J H. Acute pancreatitis. In *Current Diagnosis and Treatment in gastroenterology.* Ed. Friedman S. L, McQuaid KR 1996; 490-539
20. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone Pancreatitis Biliary Tract Pathology in Relation to Time of Operation American Surgical Association, 1981; 22-24.
21. Akut pankreatit. İçinde Sayek İ(yazar). *Temel cerrahi.* Ankara: Güneş Kitabevi,2004;1409-1416.
22. Norbert S ve ark. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery,* 1986; 99:686-693.
23. Sayek İ. Akut pankreatit. *Temel cerrahi.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 1409-1416.

24. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone pancreatitis biliary tract pathology in relation to time of operation. American Surgical Association 1981; 22-24.
25. Norbert S ve ark. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. Surgery 1986; 99: 686-693.
26. Eastwood GL, Avunduk C. Manual of Gastroenterology, ALittle, Brown and Company, Boston, 1988; 231–232.
27. 4- Banks PA, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Acute Pankreatitis. Bockus Gastroenterology; W.B. Saunders Com. Philadelphia, 1995; 2888–2917.
28. 25- Migliori M, Manca M, Santini D. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic Form or is the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38; 272–275.
29. Göral V. Acute pancreatitis. Clinic, Following Up and Treatment. Türkiye. Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2(15):35-41.
30. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; 239-262.
31. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointestinal Endosc Clin N Am 1996;6:379.
32. Underwood TW, Frye CB. Drug- induced pancreatitis. Clin Pharm 1993; 12(6):440- 8.
33. Rünzi M, Layer P. Drug- associated pancreatitis: facts and fiction. Pancreas 1996;13(1):100- 9.
34. Sayek I. Pankreatit. In: Sayek I, editor. Temel Cerrahi. 3 th ed. Ankara: Günes Kitabevi;2004. p. 1401-1417.
35. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. Ped Clin North Am 1996; 43: 125-156.
36. Coelho da Rocha RF, Chapcha P, Aun F. Abdominal complications of

- ascariasis in children. *Probl Gen Surg* 2001; 18: 92-99.
37. Ağaoğlu N, Arslan M.K. Recurrent Attacks of Acute Pancreatitis from Ascaris in the Common Bile Duct. *JACS* 2006;203:580-581
 38. Reber HA; *Pancreas. Principles of surgery*, S Schwartz 1994, New York, Mc Graw Hills. 1401-32.
 39. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003;36(1):54- 62.
 40. Banks P.A., Genof S.G., Chang F.K.; Bacteriologic Status of Necrotic Tissue in Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas*, 1990; 5: 330-333.
 41. Göral V. Akut pankreatit patogenezi. *Gastroenteroloji ve Hepatoloji özel sayısı* 2005; 9(10): 24-27.
 42. Grady T, Saluja A, Kaiser A, et al. Pancreatic edema and intrapancreatic activation of trypsinogen during secretagogue-induced pancreatitis precedes glutathione depletion. *Am J Physiol* 1996; 271: 20-26.
 43. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853.
 44. Weiss FU, Simon P, Witt H, et al. SPINK1 mutations and phenotypic expression in patients with pancreatitis associated with trypsinogen mutations. *J Med Genet* 2003 Apr;40(4):e40.
 45. Hanck C, Schneider A, Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003 Aug;17(4):613-23.
 46. Mark Brady et al. Cytokines and acute pancreatitis. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 1999; 13(2): 265-289.
 47. Figarella C, Mischuk-Jamska B, Barret A: Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens: Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen 1. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1988; 369:293-8.
 48. Steer ML: The early intraacinar cell events that occur during acute pancreatitis. *Pancreas*, 1998; 17:31-7.

49. Schwartz S I. Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery, 1999;1467-1499.
50. Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. Arch. intern. Med, 1993; 153:1185-1198.
51. Lerch, M.M., Gorelick, F.S.: Early Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis.Med. Clin. North Am, 2000; 84: 549-563.
52. Nagar, A., Gorelick, F.S.: Acute Pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology, 2002; 18:552-557.
53. Weber, C., Adler, G.: Acine Pancreatitis.Currerit Opinion in Gastroenterology, 2001; 17:426-429.
54. Stanly L.Robins, Ramzi S.Cotran, Vinay Kumar, Robbins Basic Pathology, 2003;7:635-657.
55. Taşkın B, Nazlı O, Çökmez A ve ark. Olgularının değerlendirilmesi. Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi 1995; 3: 235.
56. Vriens PW, Linde P, Solotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. J Am Coll Surg 2005; 201: 497-502.
57. Banerjee A, Kaul A,e al. An audit of fatalacute pankreatitis. Postgrad Med J 1995; 71: 472-475.
58. Çalangu S, Güler K. Acil dahiliye. 1995: 335-357.
59. Jennifer K.Carroll, Brian Herrick, Teresa Gıpson, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. Journal of American Family Physician 2007, vol 75/ No.10.
60. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. Radiology 1985; 156: 767-72.
61. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174: 331-6.
62. Mayo Kliniği Gastrointestinal sistem cerrahisi, Nobel Kitapevi, 2004 s:321-340.

63. Schwartz, Textbook, Principles of Surgery, Cerrahinin İlkeleri 2004, 7. Edition; 2: 1489 -1522.
64. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DT, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
65. Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187.
66. C.J. McKay, MD, MB, ChB, FRCS and C. W. Imrie, MB, ChB, BSc, FRCS. Staging of Acute Pancreatitis, is it important? *The Surgical Clinics of North America.*, Number: 4, August-1999; 7: 733-743.
67. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DT, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
68. Corfield A, Williamson R, McMahon M, et al: Prediction of severity in acute pancreatitis: Prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2: 403-407.
69. Demmy TL, Burch JM, Feliciano DV, et al. Comparison of multiple parameter prognostics systems in acute pancreatitis. *Am J Surg* 1988; 156 (49): 2-6.
70. Imrie CW, Benjamim IS, Ferguson JC, et al. A single centre double blind trial of trasyllol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978; 65: 337 -341.
71. Fan Sheung-tat et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993; Sep 166 (3): 262-268.
72. Larvin Michael, Mc Mahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 334 (8656): 201 – 205.
73. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. *Pankreas Cerrahisi.* İstanbul: Logos; 1991. p. 119-137.
74. Hallonen K. Outcome Prediction and Quality of Life in Severe Acute Pancreatitis. Academic Dissertation. Medical Faculty of University of Helsinki. 2004.
75. Leung T.K; Lee C.M; Lin S.Y; Chen H.C; Wang H.J; Shen L.K; Chen Y.Y. Balthazar Computed Tomography Severity Index is Superior to Ranson

- Criteria and APACHE II Scoring System in Predicting Acute Pancreatitis Outcome. *World J Gastroenterol.* 2005 Oct 14;vol 11(38), p:6049-52.
76. Vriens P.V; van de Linde P; Slotema E.T; Warmerdam P.E; Breslau P.J. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.*2005 Oct; vol 201(4), p:497-502.
 77. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II:A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13: 818-829.
 78. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited, *Br J Surg* 2008;95(1):6-21. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6010>PMid:17985333.
 79. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992, *Arch Surg* 1993; 128(5):586-90. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>
 80. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut pankreatit, “Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu K (eds). *Acil Cerrahi*” kitabında s.405-22, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2009).
 81. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
 82. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-41.
 83. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
 84. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988;72(1):1-8.
 85. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for

myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117(2):399-404.

86. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn Jr JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(3):326-34.
87. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014.
88. Vege SS, Yadav D, Chari ST, et al. Pancreatitis. In: *GI epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
89. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 889-923, ix-x.
90. Sargent S. Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis. *Br J Nurs* 2006; 15: 999-1005.
91. DiMagno MJ. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 494-501
92. Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and chronic pancreatitis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency medicine. A comprehensive study guide*. 5th edition, New York: McGraw-Hill, 2000;588-592.
93. Alhajeri A, Erwin S. Acute pancreatitis: value and impact of CT severity index. *Abdom Imaging* 2008; 33: 18-20.
94. Ayten R, Cetinkaya Z, Yenicierioğlu A. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *F.Ü Sağ. Bil. Derg.* 2007; 21: 133-136.
95. Tamer ve ark. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya M J* 2011; 1: 17-21
96. Stanly L.Robins, Ramzi S.Cotran, Vinay Kumar, Robbins *Baic Pathology*, 2003;7:635-657.
97. Bradley EL 3rd: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 1993; 128: 586-590.

98. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr, Farnell MB, Johnson CD: Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg*, 1991; 78: 576-581.
99. Banks, P.A.: Acute Pancreatitis: Medical and Surgical Manangement. *AM. J. Gastroenterol*, 1994;89 (Suppl) :75-78.
100. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem*, 1993; 39(5):746-56.
101. Al- Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clinica Chimica Acta* 2005; 362: 26-48.
102. 102- Waugh, DJ; Wilson, C. (Nov 2008). "The interleukin-8 pathway in cancer". *Clinical Cancer Research* 14 (21): 6735–41.
103. De Larco, JE; Wuertz, BR; Furcht, LT (Aug 2004). "The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8". *Clinical Cancer Research* 10 (15): 4895–900.
104. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–444.
105. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:504–508.
106. S. Gökhan, A. Özhasenekler, H. Mansur Durgun, E. Akıl, M. Üstündag, M. Orak, Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.
107. Ahmet Temiz, Emine Gazi, Ömer Güngör, Ahmet Barutçu, Burak Altun, Adem Bekler, Emine Binnetoğlu, Hacer Şen, Fahri Güneş, Sabri Gazi, Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction, *Med Sci Monit*, 2014; 20: 660-665.
108. Jayesh H. Prajapati, Sibasis Sahoo, Tushar Nikam, Komal H. Shah, BhumikaMaheriya, and Meena Parmar, Association of High Density Lipoprotein with Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratios in Coronary Artery Disease Patients, *Journal of Lipids*, Volume 2014, Article.
109. Aravind Suppiah & Deep Malde & Tameem Arab & Mazin Hamed & Victoria Allgar & Andrew M. Smith & Gareth Morris-Stiff, The Prognostic Value of

the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR, 2013 The Society for Surgery of the Alimentary Tract.

110. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 80.
111. Cornelis PC de Jager^{1*}, Paul TL van Wijk², Rejiv B Mathoera¹, Jacqueline de Jongh-Leuvenink³, Tom van der Poll⁴, Peter C Wever², Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit, *Critical Care* 2010, 14:R192
112. Aravind Suppiah & Deep Malde & Tameem Arab & Mazin Hamed & Victoria Allgar & Andrew M. Smith & Gareth Morris-Stiff, The Prognostic Value of the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR, *J Gastrointest Surg* (2013) 17:675–681
113. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15–23.
114. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–220.
115. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2007;9:456–460.
116. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16 th Edition, New York, McGraw Hill 2005: 1425-27.
117. Schwenke DC, Carev TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1990;9: 908-18.