



T.C.

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA ŞİDDET, HASTANEDE
KALIŞ SÜRESİ VE MORTALİTE AÇISINDAN HAPS SKORU,
EPIC SKOR VE PNI İNDEKSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR BAYINDIR

OCAK 2018

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA ŞİDDET, HASTANEDE
KALIŞ SÜRESİ VE MORTALİTE AÇISINDAN HAPS SKORU,
EPIC SKOR VE PNI İNDEKSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZGÜR BAYINDIR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YUSUF YÜRÜMEZ

OCAK 2018

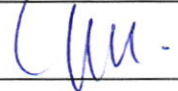


T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA ŞİDDET, HASTANEDE KALIŞ
SÜRESİ VE MORTALİTE AÇÇISINDAN HAPS SKORU, EPİC SKOR
VE PNI İNDEKSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür BAYINDIR

“Bu tez ¹⁷⁹¹2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Prof.Dr.Yusuf YÜRÜMEZ	Yeterli	
Doç.Dr. Ayhan SARITAŞ	Yeterli	
Yrd.Doç.Dr. Murat YÜCEL	Yeterli	

ETİK KURUL ONAYI

09/06/2017-E.8625



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/126
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

İlgi : 22.05.2017 tarihli 110 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Akut Pankreatitli Hastalarda Erken Dönemde Gelişebilecek Organ Yetmezliğinin Tahmininde Tomografi Şiddet İndeksleri İle Laboratuvar Tetkiklerinin Karşılaştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
09...1.06.2017.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEKR3TUVU>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Kocacuk Kampüsü, Kocucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09/06/2017 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki tüm 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.

15/01/2018

Dr. Ozgür BAYINDIR

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Kliniđi'nde uzmanlık eğitim sürem
içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım ve sayın hocam

Prof.Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e,

Tezimin son halini almasında yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Murat YÜCEL'e,

Kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde emekleri büyük olan sevgili anne ve babama,

Her daim moral ve motivasyonumu destekleyen ablalarıma,

Hayatımıza anlam katan kızım **ELA** ve oğlum **ULAŐ**'a,

Tüm bu süreçte her zaman yanımda olan, desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili
eŐim **YASEMİN**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Özgür BAYINDIR

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAYI	
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	x
RESİMLER	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	4
2.3. ANATOMİ	4
2.4. HİSTOLOJİ	7
2.5. FİZYOLOJİ	10
2.6. AKUT PANKREATİT	11
2.6.1. Giriş ve Epidemiyoloji	11
2.6.2. Patofizyoloji	12

2.6.3. Klinik Belirtiler	21
2.6.3.1. Anamnez ve fizik muayene	21
2.6.4. Tanı	22
2.6.4.1. Laboratuvar değerler	22
2.6.4.2. Görüntüleme	24
2.6.5. Prognoz ve Şiddetin Belirlenmesi	25
2.6.6. Ayırıcı Tanı	29
2.6.7. Komplikasyonlar	28
2.6.8. Tedavi	33
2.6.8.1. Konservatif tedavi	33
2.6.8.2. Cerrahi tedavi	35
3. GEREÇ YÖNTEM	36
3.1. Amaç	36
3.2. Etik Kurul İzni	36
3.3. Çalışmanın Özellikleri	36
4. BULGULAR	39
4.1 GENEL ÖZELLİKLER	39
4.1.1. Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikler	39
4.1.2. Laboratuvar Verileri	40
4.1.3. Şiddet Skorları	42
4.1.4. Görüntüleme Bulguları	46
4.2. KLİNİK GİDİŞAT VE SONLANIMA DAİR VERİLER	47
4.3. MORTALİTE ve ŞİDDET SKORLARININ ANALİZİ	53

5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİŞ	82



KISALTMA VE SİMGELER

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACh	: Asetilkolin
AP	: Akut Pankreatit
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CRP	: C Reaktif Protein
DAG	: Diaçilgliserol
DİC	: Yaygın İnvasküler Koagülasyon
dk	: Dakika
eGFR	: Hesaplanmış Glomerular Filtrasyon Hızı
fl	: Fluid
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IL	: İnterlökin
IP3	: İnositol Trifosfat
IU/L	: Uluslararası Ünite/Litre
Kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
mg/dL	: Miligram/Desilitre
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı

Pg/ml	: Pikogram/mililitre
PIP2	: Fosfotidil İnositol
PKA	: Proteinkinaz A
PKC	: Proteinkinaz C
PLR	: Platelet lenfosit oranı
PRR	: Kalıp Tanıma Reseptörü
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ROS	: Serbest Oksijen Radikali
SERCA	: Düz Endoplazmik Reticulum Kalsiyum ATPaz
SOD	: Süperoksid Dismutaz
UFA	: Doymamış Yağ Asidi
WBC	: White Blood Cell
XDH	: Ksantin Dehidrogenaz
XO	: Ksantin Oksidaz
%	: Yüzde

TABLULAR

- Tablo 1** : AP tanı, etiyoloji ve prognozunda kullanılan tetkikler
- Tablo 2** : AP tanısında kullanılan yöntemler ve önemleri
- Tablo 3** : Revize Atlanta Kriterleri
- Tablo 4** : BALI skoru
- Tablo 5** : BT şiddet indeksi
- Tablo 6** : EPIC skorunun hesaplanması
- Tablo 7** : AP ayırıcı tanısı
- Tablo 8** : Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri
- Tablo 9** : Hastalara ilişkin tam kan sayımı sonuçları
- Tablo 10** : Hastaların biyokimya sonuçları
- Tablo 11** : Hastaların koagülasyon sonuçları
- Tablo 12** : Hastaların inflamasyon belirteçlerine ilişkin oran ve değerleri
- Tablo 13** : HAPS skoruna ilişkin dağılım ve elde edilen puanlara ilişkin veriler
- Tablo 14** : HAPS (+) ve HAPS (-) hastaların sosyo-demografik özellikleri ve tam kan sayımı sonuçları
- Tablo 15** : HAPS (+) ve HAPS (-) hastaların biyokimyasal analiz sonuçları
- Tablo 16** : HAPS (+) ve HAPS (-) hastaların klinik sonlanımı
- Tablo 17** : EPIC skoruna ilişkin dağılım ve elde edilen puanlara ilişkin veriler
- Tablo 18** : EPIC skoruna göre hasta dağılımı ve şiddet grupları

- Tablo 19** : PNI skorları ve dağılımı
- Tablo 20** : Pankreatit tanısında görüntüleme yöntemleri ve bulguları
- Tablo 21** : BT referans yöntem olarak kabul edildiğinde USG ve MR'ın pankreatit tanısındaki değeri
- Tablo 22** : Hastaların acil servisten yatış süreçleri, hastaneden taburculuk ve mortalitelerine ilişkin bilgiler
- Tablo 23** : Doksan günlük mortalite üzerinde etkili değişkenler: Demografik özellikler ve tam kan sayımı
- Tablo 24** : Doksan günlük mortalite üzerinde etkili değişkenler: Biyokimya sonuçları
- Tablo 25** : Sağ kalım üzerinde etkisi olan faktörlerin analizi
- Tablo 26** : Doksan günlük mortalite üzerinde etkisi olan faktörler
- Tablo 27** : PNI 'nın doksan günlük mortalite ile ilişkisi
- Tablo 28** : HAPS, PNI, EPIC skorların görüntüleme bulguları ile korelasyonu
- Tablo 29** : EPIC skor ve HAPS skor bileşenlerine ait bulgular
- Tablo 30** : HAPS skorun EPIC parametreleri ve üç aylık mortalite ile ilişkisi
- Tablo 31** : PNI ve EPIC skorların kesme değerlerle doksan günlük mortalite öngörüsü
- Tablo 32** : PNI ve EPIC skorların ROC Eğrisi
- Tablo 33** : HAPS, EPIC ve PNI değerlerinin haftalık, aylık ve üç aylık mortalite ile karşılaştırılması

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : EPIC skorunun 3 aylık mortalite üzerindeki etkisinin ROC analizi
- Şekil 2** : Yedi günlük mortalite oranları
- Şekil 3** : Doksan günlük mortalite oranları
- Şekil 4** : Hastaların 90 günlük sağ kalım süresi
- Şekil 5** : Pn1 Ve Epic Skorların Roc Eğrisi
- Şekil 6** : PNI, EPIC skor kesme değerlerine göre doksan günlük mortalite öngörüsü

RESİMLER

Resim 1 : BT Görüntüleme İle Görülen Masif Psödokist

Resim 2 : Enfekte Nekrozun BT Görüntüsü



ÖZET

Giriş

Akut pankreatit (AP) pankreas enzimlerinin aktivasyonu sonucu pankreas bezinin zarar görmesiyle karakterize pankreasın akut inflamasyonudur. Hastaların çoğunda, AP hafif şiddetli, kendini sınırlayan ve özel tedavi gerektirmeyen bir durumdur, ancak vakaların %20-30'unda sistemik inflamasyon, pankreatik nekroz, çoklu organ yetmezliği ve ölüme yol açabilen şiddetli hastalık gelişmektedir. AP şiddetine erken, hızlı ve doğru karar verilmesi şiddetli AP hastalarında yoğun bakım tedavisinin erken başlanmasını sağlayarak, komplikasyonları ve mortaliteyi önleyebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, harmless acute pancreatitis skoru (HAPS), Tomografik Ekstra Pankreatik İnflamasyon (EPIC) skoru, inflamatuvar ve biyokimyasal belirteçler kullanarak AP hastalarında mortalitenin ve hastalık şiddetinin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya acil serviste, Atlanta kriterleri kullanılarak AP tanısı almış 232 hasta dahil edildi. Hastaların HAPS skoru, EPIC skoru (plevral efüzyon, asit ve retroperitoneal sıvı kolleksiyonları temel alındı), prognostik nutrisyonel indeksi (pNI) hesaplandı. Tam kan sayımı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve kapsamlı biyokimya analizi analizlere dahil edildi. NLR ve PNI kullanılarak, NLR+PNI skoru hesaplandı. Mortaliteye etki eden faktörler incelendi. Sağ kalımlar arasındaki farklılık Kaplan Meier sağkalım analizi ve Long Rank testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 64.0 ± 17.0 yıldır. Hastaların %62,9'u kadın, %37,1'i erkekti. AP nedeni hastaların %80,6'ında safra taşı, %4,3'ünde tümör, %1,7'sinde alkol, %0,4'ünde hipertrigliseridemi idi. Ortalama NLR oranı 10.1 ± 9.3 , PNI skoru 43.7 ± 7.0 , EPIC skoru 1.1 ± 1.5 idi. Çalışmamızdaki ilk bir haftalık mortalite %1,3'tü, ilk üç aylık mortalite ise %5,6'ydı.

EPIC skorunun 1.5 ve üzerinde %69 sensitivite, %77 spesifite ile doksan günlük mortalite üzerinde belirleyici olduğu görüldü (AUC=0.781, %95 GA 0.633-0.929), Doksan günlük mortaliteyi öngörmeye PNI 38 cut off değerinin anlamlı (AUC =0.739, 95% CI 0.590-0.888) etkinliği gözlenmiştir. Hastaların %50,4'ü HAPS (+), %40,6'sı HAPS (-) idi. HAPS (+) hastaların WBC (p=0.006), nötrofil (p=0.017) sayısı, hemoglobin (p <0.001), hematokrit (p <0.001), glikoz (p = 0.022) ve trigliserid (p = 0.045) düzeyleri ve hastanede kalış süresi (p = 0.010) HAPS (-) hastalardan daha düşüktü.

Kaybedilen hastalarda WBC (p <0.001), Nötrofil (p <0.001), RDW (p = 0.014) sayısı, NLR (p = 0.001), Glikoz (p = 0.003), Üre (p <0.001), K (p =0.011), ve LDH (p = 0.019) seviyesi sağkalanlardan daha yüksek, glomeruler filtrasyon hızı (p<0.001), total protein (p=0.006) ve albumin seviyeleri (p<0.001) daha düşüktü. Ek olarak, acil serviste kalış süresi kaybedilen hastalarda daha uzundu (p=0.015).

Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde, erkek cinsiyet (p = 0.013), düşük PNI (p = 0.038) ve EPIC skoru (p <0.001), yüksek HAPS (p <0.001) ve NLR + PNI skoru (p = 0.031) ve yoğun bakım gereksinimi (p <0.001) sağkalımı azaltmaktaydı.

Sonuç

PNI, EPIC, HAPS ve NLR+PNI skoru acil serviste AP hastalarında mortalite ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanışlıdır. Bu ölçekler yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların hızlı bir şekilde tanımlanmasına ve hospitalizasyon gereken hastaların belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle, bu ölçeklerin kullanımı sağlık harcamalarını azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, PNI, EPIC, HAPS, NLR, mortalite, prognoz

ABSTRACT

THE EVALUATION OF SEVERITY AND MORTALITY OF ACUTE PANCREATITIS PATIENTS BY HAPS, EPIC SCORE, INFLAMMATORY MARKERS AND BIOCHEMICAL MARKERS IN EMERGENCY SERVICE

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is a sudden inflammation of the pancreas characterized by activation of pancreatic enzymes to cause self-digestion of the pancreas. In most cases, AP is mild, self-limiting, and requires no special treatment; however, 20% to 30% of patients develop a severe disease that can progress to systemic inflammation and cause pancreatic necrosis, multiorgan failure, and potentially death. Early, quick, and accurate determination of the severity of AP would permit early initiation of intensive care therapy for patients with severe AP to prevent adverse outcomes and mortality. The aim of this study is to determine the severity and mortality of AP patients by harmless acute pancreatitis score (HAPS), ExtraPancreatic Inflammation on CT (EPIC) score, inflammatory and biochemical markers.

Methods

Two hundred thirty two patients diagnosed with AP in emergency service, using Atlanta criteria were included in the study. The HAPS score, the EPIC score (based on the presence of pleural effusion, ascites, and retroperitoneal fluid collections), prognostic nutritional index (PNI) were calculated. Total blood count, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), comprehensive biochemical panel were included in the analyses. Using NLR and PNI, NLR+PNI score was calculated. Factors affecting the mortality were investigated. Kaplan-Meier survival curves were created followed by the log-rank test to compare differences in the survival time.

Results

The mean age of the patients was 64.0 ± 17.0 years. 62.9% of the patients were female, 37.1% were male. The cause of acute pancreatitis was gallstones in 80.6%, tumor in 4.3%, alcohol in 1.7%, and hypertriglyceridemia in 0.4%. The mean values for NLR, PNI, and EPIC score were 10.1 ± 9.3 , $43.7 \pm 7.0\%$, and 1.1 ± 1.5 , respectively. The mortality rate in the first week was 1.3%, and it was 5.6% in the first three months.

An EPIC score of 1.5 or more had a 69% sensitivity and 77% specificity for predicting mortality (AUC=0.781, 95% CI 0.633-0.929). PNI 38 cut-off value was significant (AUC = 0.739, 95% CI 0.590-0.888) when ninety-day mortality was predicted. 50.4% of patients were HAPS (+), 40.6% were HAPS (-). WBC ($p=0.006$), Neutrophil count ($p=0.017$), Hemoglobin ($p<0.001$), Hematocrit ($p<0.001$), Glucose ($p=0.022$) and Triglyceride ($p=0.045$) levels, intensive care requirement ($p<0.001$) and length of hospital stay ($p=0.010$) were lower in HAPS (+) patients compared with HAPS (-) patients.

The level of WBC ($p<0.001$), Neutrophil ($p<0.001$), RDW ($p=0.014$), NLR ($p=0.001$), Glucose ($p=0.003$), Urea ($p<0.001$), K ($p=0.011$), and LDH ($p=0.019$) were higher in fatal cases compared with survivors; however, the glomerular filtration rate ($p<0.001$), total protein ($p=0.006$) and albumin levels ($p<0.001$) were lower. Moreover, length of stay in the emergency department was longer in fatal cases ($p=0.015$).

In Kaplan Meier survival analyses, male gender ($p=0.013$), lower PNI ($p=0.038$) and EPIC score ($p<0.001$), higher HAPS ($p<0.001$) and NLR+PNI score ($p=0.031$), and intensive care requirement ($p<0.001$) were significantly associated with reduced survival time.

Conclusion

PNI, EPIC, HAPS and NLR+PNI scores were useful in determining mortality and severity of AP patients in emergency service. These scales will allow physicians to identify efficiently and quickly the patients who do not require intensive care, and potentially those who will not require inpatient treatment at all. Thus, these scales may save substantial hospital costs.

Key words: Acute pancreatitis, PNI, EPIC, HAPS, NLR, mortality, prognose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) pankreasın sıklıkla reversible inflamatuvar hastalığıdır. Hastalık sıklıkla pankreas dokusuna sınırlı olmasına rağmen, bazı vakalarda peripankreatik dokuları ve uzak organ sistemlerini etkileyebilmektedir. AP izole bir atak şeklinde olabileceği gibi reküren atak şeklinde de görülebilmektedir. Hastalık şiddeti çoğu hastada hafiftir, ancak özellikle şiddetli AP vakalarında hospitalizasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gerekebilmektedir. Hafif şiddetli vakalarda, mortalite oranı %1'in altındayken, şiddetli AP vakalarında altta yatan nekroz varlığına ve özelliğine göre %30'lara varan mortalite izlenebilmektedir. Birleşik Devletler'de yılda AP nedeniyle hastaneye 210.000 hasta kabul edilmektedir (Carroll et all. 2007, Chen, 2017) Bu nedenle önemli bir sağlık sorunudur.

AP tanısı için tek başına patognomonik olan laboratuvar ve fizik muayene bulgusu yoktur. AP tanı ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılacak çok sayıda biyolojik marker ve inflamatuvar mediatör incelenmektedir, ancak ilk laboratuvar değerlendirmesinde amilaz, lipaz seviyeleri, tam kan sayımı, metabolik panel (üre, kreatinin, glukoz, Ca vb.), trigliserid seviyesi, idrar tetkiki ve arter kan gazı tanıya yardımcıdır (Mahadevan, 2016).

AP hastalarında erken değerlendirme ve risk sınıflaması mortalite oranının yüksek olduğu şiddetli AP'nin belirlenmesi açısından önemlidir. AP hastalarında mortalite ve prognozun belirlenmesi amacıyla, görüntüleme bulguları, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerini temel alan çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlamalar arasında Ranson kriteri, Glaskow-Imrie skorlaması, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) ölçeği, Bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi, HAPS skoru, EPIC skor, prognostik nutrisyonel indeks (PNI), nötrofil-lökosit oranı gibi yöntemler geliştirilmiştir (Carroll et all, 2007; Lankisch et all, 2009; Chen et all,

2017; Jeon and Park, 2017; Geng et all, 2015). Bazı ölçeklerin görüntüleme yöntemleri gerektirmesi, değerlendirilmesi için 48 saat beklenmesi, IL-6 gibi ileri laboratuvar yöntemleri gerektirmesi gibi nedenlerden ötürü hastalık şiddeti ve mortalite üzerinde belirleyici olan ölçek ve yöntemlerin araştırılması devam etmektedir.

HAPS skorlaması özellikle hafif şiddetli AP vakalarının belirlenmesini sağlamaktadır (Lankisch et all, 2009). EPIC skorunun ise diğer BT skorlamalarına kıyasla mortalite ve klinik sonuçlarda daha belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Ancak BT ile değerlendirilebilmesi en önemli kısıtlılığdır (Sharma et all, 2015). Tam kan sayımı ile hastaların erken dönemde değerlendirilebilmesini sağlayan NLR, AP hastalarında organ yetmezliği ve hastalık şiddetiyle korelasyon göstermektedir (Jeon and Park, 2017).

Çalışmamızda HAPS, EPIC skoru, PNI indeksi, inflamatuvar ve biyokimyasal markerlarla AP hastalarında mortalitenin ve hastalık şiddetinin belirlenmesi, mortalite üzerinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Pankreas hakkındaki en erken gözlemler muhtemelen hahamlar tarafından Babil Talmud'da yapıldı. Babil yazıtlarında pankreastan “karaciğer parmağı” şeklinde bahsedilmiştir. Pankreasın ilk anatomik tanımlamaları, genellikle 3. yüzyılda İskenderiyeli Herophilus, Erasistratos ve Eudemos kaynaklı olarak kabul edilir. Pankreasın anatomik varlığının bilinmesine rağmen, bezin fizyolojik rolünü araştırmak için, 17. yüzyıl sonuna kadar çok az çaba sarfedilmiştir. 17.yüzyılda Franciscus de le Boe Sylvius pankreasın sindirim sürecinde görevli olduğunu belirtmiştir (Pannala et all, 2009).

Çeşitli pankreas hastalıkları arasında, AP hakkındaki bilimsel gelişmeler daha yavaş olmuştur. AP'nin ilk klinik tanımı 1652 yılında Hollanda'lı anatomist Nicholas Tulp tarafından yapılmıştır. Antoine Portal (1742-1832) tekrarlayan AP'lerin yoğun ağrıya neden olduğunu, pankreasta gangrene neden olarak ölümle sonuçlanabildiğini ifade etmiştir. 350 yıl geçmesine rağmen, hala cevaplanmamış sorular bulunmaktadır. 19.yüzyılın sonları, 20.yüzyılın başlarında Reginald Fitz, Nicholas Senn ve Eugene Opie tarafından AP hakkındaki bilgilere önemli katkılar yapmıştır. Son 60 yılda önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen, AP tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde doğruluk oranı sınırlıdır (Pannala et all, 2009).

2.2. EMBRİYOLOJİ

Pankreas, embriyolojik hayatın dördüncü haftasında ön bağırsak ve orta bağırsak bileşkesinde primitif duodenumdan iki endodermal tomurcuk (ventral bud, dorsal bud) olarak belirir. Öndeki tomurcuk daha küçük olup ortak safra kanalı ile ilişkilidir. Öndeki tomurcuktan pankreas başının alt kısmı ve uncinat parçası gelişirken, arkadaki tomurcuktan başın üst kısmı, gövdesi ve kuyruğu gelişir. Öndeki tomurcuk duodenumun arkasından sağdan sola doğru dönerek arkadaki tomurcuk ile kaynaşır. Arkadaki tomurcuğun distal kısmının (pankreas gövdesi ve kuyruğu) kanalı, öndeki tomurcuğun kanalıyla birleşerek ana pankreatik kanal oluşturur (Wirsung kanalı). Ortak safra kanalı öndeki tomurcukla ilişkili olduğundan, ana pankreatik kanal ile ortak bir kanal oluşturup 'Y' şeklinde birleştikten sonra ya da 'V' şeklinde birleşerek veya 'U' şeklinde birleşmeden yan yana ampulla vateriden duodenuma açılırlar. Arka tomurcuk kanalının kalan proksimal kısmı (baş), aksesuar pankreatik kanal (Santorini kanalı) olarak kalır (Gest, 2017).

2.3. ANATOMİ

Pankreas, yetişkinde 12-15 cm uzunluğunda, 'J' şeklinde, yumuşak, lobule, karın içinde yaklaşık yatay olarak uzanım gösteren, retro-peritoneal bir organdır (Gest, 2017). İnce bir kapsüle sahip olan pankreas, baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört anatomik kısma ayrılır. Baş ve boyun kısımları orta hattın sağında, kuyruk kısmı ise orta hattın solunda yer alır. Pankreasın gövdesi, pilor düzleminde birinci bel omuru seviyesinde (L1), sağdan sola doğru aort ve vertebral kolon önünde yerleşmiştir (Mahadevan, 2016). Bursa omentalis, mide ve colon transversum'un arkasında yer alan pankreas, duodenumun oluşturduğu C şeklindeki kavsin içinden dalak hilusuna kadar transvers olarak uzanır. Sekonder retroperitoneal yerleşimli olan pankreas, karın arka duvarı boyunca, columna vertebralis'in önünde yaklaşık L2 vertebra hizasında yer alır. Yetişkin bir insanda 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığında ve 70-100 g ağırlığındadır (Çağlar ve ark, 2014).

Pankreas başı, pankreasın en geniş bölümü olup v. mesenterica superior'un ve L2 vertebranın hemen sağında yer alır. Uncinat çıkıntısı, alt kısmında yer alır ve orta çizgiye doğru uzanım gösterir. Pankreas başı, 2-2,5 cm uzunluktaki boyun kısmı ile devam eder. Arkada a-v mesenterica superior ve v. portae hepatis ile komşudur. Pankreasın gövde kısmı, tuber omentale'nin solundan itibaren pankreas boynundan ayrılarak devam eder. Prizmaya benzerdir, önde midenin arka yüzüyle, altta jejunum ve ileum kıvrımları ile komşuluk yapar. Arkada ise karın arka duvarına ve buradaki yapılara yapışık olduğundan sekonder retroperitoneal yapıdadır. Pankreas gövdesini kuyruk bölümü takip eder ve dalağa doğru uzanan parçasıdır. Şekli ve uzunluğu bireyler arasında değişkenlik gösterir (Çağlar ve ark, 2014). Pankreasın kuyruk kısmı Langerhans adacıkları açısından en zengin bölgesidir (Ellis, 2013).

Yapısal olarak pankreasın %98'i, ekzokrin salgı bezi fonksiyonunu üstlenen, asiner ve taşıyıcı kanal hücrelerinden oluşurken kalan kısım bunlar arasına gömülü endokrin salgı yapan Langerhans adacıklarından oluşur. Pankreasın ekzokrin bölümü, bileşik tubulo-alveolar bez özelliğinde olup, sekresyonu bikarbonat açısından zengindir. Berrak, izotonik ve alkali özellikte olan bu sekresyon, günde ortalama 1500-2000 ml kadar salgılanır. N vagus, sekretin ve kolesistokinin sekresyonu uyarırlar. Pankreasın ekzokrin sekresyonunun sulu kısmı, esas olarak pankreas kanalları boyunca uzanan epitel hücreleri tarafından salgılanırken, enzim kısmı asiner hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu salgı tübüllerden itibaren toplanarak tek bir kanal olan ductus pancreaticus'a (Wirsung kanalı) açılır. Ductus pancreaticus da genellikle ductus choledochus ile birleşerek ampulla hepatopancreatica'yı oluşturur. Ampulla hepatopancreatica duodenum'un ikinci kısmına açılır. Bazen de duodenum'a daha proksimalden aksesuar bir kanal (Santorini) ile de açılabilir. Yaşın ilerlemesiyle (özellikle 4-5. dekattan sonra) ekzokrin pankreas ve bezin bağ dokusu hacimsel olarak azalma eğilimi gösterir. Buna bağlı olarak yaşlanma ile birlikte bezde anatomik ve histolojik atrofi gözlenir (Çağlar ve ark, 2014).

Endokrin Pankreas (Langerhans adacıkları) alfa, beta ve delta olmak üzere, boyanma ve morfolojileri ile birbirinden farklı üç hücre tipiyle birlikte, gama ve enterokromafin (EC) adı verilen hücreleri de içerir. Sayıları 1-2 milyonu çapları 100 ila 200 µm'yi bulan Langerhans adacıkları bezin özellikle kuyruk kısmında daha yoğun olup pankreasın %1-2' sini oluştururlar. Langerhans adacıklarında bulunan hücrelerden

insülin (beta hücreleri,), glukagon (alfa hücreleri), somatostatin (delta hücreleri) ve pankreatik polipeptid (PP hücreleri, ya da F hücresi) gibi hormonlar salgılanır (Çağlar ve ark, 2014).

Pankreas, ekzokrin salgısını pars descendens duodeni'ye ana pankreas kanalı (Wirsung kanalı) ve aksesuar kanal (Santorini kanalı) vasıtası ile boşaltır. Wirsung kanalı pankreasın kuyruk kısmından başlayıp arka yüzüne daha yakın seviyede seyrederek pankreasın baş kısmına kadar gelir. Ana pankreas kanalına sayıları 20- 30'u bulan yan kollar, dik açı oluşturacak şekilde açılırlar. Kanal, pankreasın baş kısmına geldikten sonra aşağıya ve arkaya doğru devam ederek burada koledok ile yan yana seyreder ve pars descendens duodeni duvarında 15 mm kadar aşağıya uzandıktan sonra bazen onunla birleşerek, bazen de ayrı olarak papilla duodeni major'a açılırlar. Bu iki kanal birleşme esnasında (duodenum duvarında ya da dışında) genişleme yaparlar ve pars descendens duodeni duvarında seyrederken mukozada uzunlamasına seyreden plica longitudinalis duodeni isimli kabartıyı oluştururlar. Wirsung kanalının son bölümünü m. sphincter ductus pancreatici sarar. Wirsung kanalının çapı bulunduğu bölgeye göre değişmekle birlikte, pankreasın baş kısmında 3.5 mm'ye ulaşmışken, gövde ve kuyruk bölümlerinde 2.5 ve 1.5 mm kadardır. Santorini kanalı, pankreasın ikinci kanalı olup toplumda %4-10 oranında görülür. Pankreasın boyun bölümü hizasında Wirsung kanalından başlayıp, 5-6 cm yol katederek papilla duodeni major'un 2 cm proksimalinde bulunan papilla duodeni minor'a açılır (Çağlar ve ark, 2014).

Pankreasın arteriyel kanlanması a. hepatica communis, a. mesenterica superior ve a. splenica'ya ait dallar tarafından sağlanır. A. splenica'ya ait rr. pancreatici, pankreasın gövde ve kuyruk kısmını besler. A. gastroduodenalis'in dalı olan a. pancreaticoduodenalis superior anterior-posterior ile a. mesenterica superior'un dalı olan a. pancreaticoduodenalis inferior anterior-posterior dalları pankreasın baş bölümünü beslerler. Pankreasın venleri arterlere paralel seyir gösterir. Pankreasın venlerin büyük bir bölümü v. splenica olmak üzere v. porta hepatis (v. pancreaticoduodenalis superior) ve v. mesenterica superior'a (v. pancreaticoduodenalis inferior) açılırlar. Lenf kapillerleri, asinusların çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyrederek büyük çoğunluğu nodi lymphatici pancreatici superiores ve inferiores ile nodi lymphatici splenici'e açılır. Lenf; çölyak,

hepatik ve superior mezenterik lenf nodlarına açılır. Pankreasın bu yaygın lenfatik dolaşımı, kanserlerinin kötü prognozuyla ilişkilidir. Pankreas, çölyak pleksustan (plexus coeliacus) ayrılan sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından innerve edilir. Sinir lifleri damarlar ile birlikte pankreasa ulaşır. Parasempatik etki pankreasın ekzokrin salgısında artış sağlarken, sempatik etki bu salgıyı azaltır. Parasempatik etki ile Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri uyarılarak insülin salgılanırken, sempatik etki ile alfa hücrelerinden glukagon salgılanır (Çağlar ve ark, 2014).

2.4. HİSTOLOJİ

Pankreas, sindirim enzimleri ve hormon sentezi yapan bileşik tübulo-asiner yapıda seröz salgı yapan bir bezdir. Parankimi lobüllere ayıran, damarları ve kanalları örten bağ dokusundan yapılmış ince bir zarla örtülüdür. Ekzokrin salgı yapan asinüs yapısı, zengin kapiller ağ içeren ince bir bağ dokusu üzerine yerleşmiştir. Endokrin salgı yapan langerhans adacıkları ise, enteroendokrin hücrelere benzer küçük hücrelerden oluşmuş çeşitli boyutlardaki hücre kümeleridir (Motta ve ark 1997).

Asinüs yapısı, lumeni kuşatan, tek sıralı piramidal şekilli seröz salgı yapan asiner hücrelerinden oluşmuştur. Nukleusları yuvarlak ve merkezi yerleşimli olup, stoplasmanın basal tarafı granüllü endoplasmik retikulum (GER) ve serbest ribozomlardan dolayı bazofilik, apikal tarafı ise golgi kompleksi ve paketlenmiş salgı granüllerinden dolayı (zimogen granül) asidofilik özellik gösterir. Asinuslerin merkezinde, taşıyıcı kanal yapısının başladığı, yassı şekilli sentro-asiner hücreler bulunur. Asinus içinde sentro-asiner hücrelerden başlayan kanal sistemi, sırasıyla intercalated kanallar, intra lobuler ve inter lobuler kanallar olarak devam ederek sonunda ana pankreas kanalına (Wirsung ya da Santorini kanalı) ulaşır. Bu sırada intercalated kanallardaki yassı hücre yapısı giderek yükselerek ana pankreas kanalına ulaşmadan columnar epitele dönüşür. Bu şekilde taşıyıcı kanallar ya doğrudan duodenuma ya da karaciğer ve safra kesesinden gelen kanal (koledok) ile birleşerek duodenuma açılmış olur. Papillanın etrafında duodenumun düz kasından oluşan

büzücü bir tabaka (Oddi şifinkteri) bulunur. Bu şifinkterin görevi duodenuma akan safra ve pankreas salgısını kontrol etmektir (Pandol 2010).

Ekzokrin pankreas, günde yaklaşık 1,5 L alkalın pH'lı pankreas sıvısı üretir ve salgısını duodenuma iletir. İçeriğindeki HCO₃⁻ iyonları, mideden gelen asidik sıvıyı nötralize ederek pankreatik enzimlerin optimum etkinliği için uygun pH ortamı oluşturur. Pankreas salgısı, duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücrelerce salgılanan sekretin ve kolesistokinon (CCK) tarafından düzenlenir. Sekretin, kanal hücrelerindeki reseptörler ve CCK ise bez gövdesindeki hücrelerde bulunan reseptörler üzerinden etki yapar. N. Vagus uyarılması her iki sekresyonu da artırır. Öncelikle sekretin etkisiyle (özellikle sentro-asiner ve interkalated kanal hücreleri üzerinden) bikarbonattan zengin ve enzim içeriği az olan bol miktarda sıvı salgılanır ve ardından CCK etkisiyle bez gövdesinde yapılan enzimden zengin salgı duodenuma ulaşır (Pandol 2010).

Pankreasın 20 çeşit kadar enzim ürettiği kaydedilmekte olup kişinin beslenme tipine bağlı olarak çeşitleri de değişir. İnaktif olarak sekrete edilirler ve duodenum içinde aktifleşirler. Pankreasın sindirim enzimleri proteazlar, amilaz, lipazlar ve nükleazları (DNAaz ve RNAaz) içerir. Proteazlar, inaktif zimojenler (tripsinogen, kimotripsinogen, proelastaz, kallikreinogen ve prokarboksipeptidazlar) olarak salgılanır. Tripsinojen, duodenumdaki enteropeptidazlar tarafından bölünerek aktive edilir ve diğer proteazları aktive eden tripsin üretir. Proteaz aktivitesinin duodenuma kadar engellenmiş olması, tripsinojenle birlikte inhibitorunun de asiner hücresi içinde bulunması, sentro-asiner hücrelerden itibaren kanal hücrelerinde sekrete edilen HCO₃⁻ 'ten zengin içerik, pankreasın kendi kendini sindirmesini engelleyen koruyucu mekanizmalardır (Pandol, 2010)

Endokrin fonksiyonlar, gebeliğin 9-12. haftalarında gelişen hücre gruplarının oluşturduğu ve ekzokrin pankreas içinde dağılmış halde bulunan Langerhans adacıklarında yürütülür. Hematoksilin eozinle soluk boyanırlar. Langerhans adacıkları, zengin bir kapiller ağ ile kanlanır ve venülleri asinusler arasında seyredir. Bu özel vasküler kapiller dolaşım, her iki grup bez sistemi arasında etkileşim kurulmasını sağlar. Endokrin pankreasın temel görevi kan dolaşımına verdiği hormonlar aracılığıyla glikoz metabolizmasını düzenlemektir (Pandol, 2010).

Endokrin pankreastaki farklı hücre tipleri özel boyama yöntemleriyle A (alpha), B (beta) ve D (delta) hücreleri olarak başlıca üç tip hücre ve daha ileri teknikler kullanıldığında bunlardan başkaca F hücresi (PP hücresi), D-1 hücresi, EC (enterokromofin) hücresi gibi hücre tipleri de gösterilebilmektedir.

Adacık yapısındaki dağılımları ve fonksiyonları farklı olan bu hücrelerin başlıca özellikleri:

Alfa hücreleri: Langerhans adacığındaki hücrelerin %15-20 sini oluşturur, adacıkta periferik yerleşmiştir. Glukagon hormonu salgırlar. Bu hormon karaciğer ve diğer dokularda depolanmış glukozun, glukoz monomerleri halinde kana serbestlenerek kan şekerinin artışıını sağlar, ayrıca karaciğer hücrelerinde hepatik lipazı stimule ederek yağ hücrelerinden yağların mobilize olmasını sağlarlar.

Beta hücreleri: Alfa hücrelerine göre daha iri olup adacığın orta kısımlarında yerleşiktir ve adacık hücrelerinin %60-80'lik kısmını oluştururlar. Salgıladığı insülin hormonunun etkisi ile kan şekerinin özellikle karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu gibi dokularda depolanmasını sağlarken yağ dokusunda lipaz aktivitesinin azaltılması, hücrelerin çeşitli büyüme ve diğer fonksiyonlarında esansiyel etkileri vardır.

Delta hücreleri: Periferik yerleşimli olup adacık hücrelerinin %5'lik kısmını oluştururlar. Salgıladıkları somatostatin hormonunu, insülin ve glukagon salınımını parakrin etki ile inhibe eder, ayrıca ekzokrin pankreas enzimlerinin salınımını, mideden HCl asit salınımını, enteroendokrin hücrelerden gastrin salınmasını ve ayrıca da safra kesesinin kasılmasını inhibe eder.

F hücreleri (PP hücreleri): Çok az sayıdadırlar. Salgıladıkları Pankreatik polipeptid, somatostatin salgılanmasını, ekzokrin pankreası inhibe eder. Safra kesesinin gevşemesini dolayısıyla duodenuma boşalan safra salgısının da azalmasını sağlar.

D-1 Hücreleri: Az sayıda bulunurlar. Salgıladıkları Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), barsakların motilitesini ve sekresyon aktivitesini etkileyerek pankreas ekzokrin salgısını stimüle ederler.

EC Hücreleri (Enterokromofin): Adacığın az sayıdaki hücrelerindedir, salgıladıkları sekretin lokal olarak bikarbonat salınımını ve pankreas enzimlerini stimule eder,

motilin gastrointestinal motiliteyi artırır, substance-P ise nörotransmitter özelliklere sahiptir (Pandol, 2010).

2.5. FİZYOLOJİ

Pankreas sıvısı asiner hücreleri kaynaklı nötral, izotonik, Na⁺, Cl⁻, H⁺ iyonlarınca zengin, aktif sindirim enzimleri ve zimojenleri içeren ve kanal hücreleri kaynaklı alkali, izotonik, HCO₃⁻ 'dan zengin sıvı ile birlikte günlük toplam 1-2,5 L sekrete edilir. Asiner hücrelerden 20 çeşitten fazla enzim sekresyonu olur. Bunların bazıları prekürsör (tripsinojen, kimotripsinojen) ve bazıları da aktif enzim olarak asiner hücrelerden serbestlenir (lipazlar, kolipazlar, A-amilazlar, kollojenazlar, elastazlar, ribonükleazlar ve fosfolipaz A). Sıvının HCO₃⁻ konsantrasyonu 150 mmol/L olup pankreas sıvısının akış hızıyla orantılı olarak artarak maksimum akış hızının %30-50'sinde pik yapar. Cl⁻ ise tersi yönde hareket eder, sıvının akım hızı arttıkça Cl⁻ içeriği azalır ve sonuçta HCO₃⁻ 'la birlikte izotonik osmolaliteyi dengeler. Na⁺ ve K⁺ katyonları, akım hızından etkilenmeden sırasıyla 140 mmol/L ve 10-15 mmol/L konsantrasyonlarında sabit kalır ve toplamı da anyon konsantrasyon toplamını (HCO₃⁻ ve Cl⁻) dengeler. Az miktarda kalsiyum, magnezyum, çinko, fosfat ve sülfat gibi elektrolitler de minimum konsantrasyonlarda mevcuttur (Dolenšek et al, 2017).

Asiner hücrelerinin sekresyonu, vagal sinir uçlarından serbestlenen asetilkolin (ACh) ve ince bağırsak hormonu olan CCK etkisiyle olur. Ayrıca asıl etkisi kanal hücrelerine olan sekretin ve VIP de asiner hücre fonksiyonlarını etkiler (Dolenšek ve ark, 2017).

Pankreasın parasempatik innervasyonu, vagusun arka motor çekirdeğinden (DMV) kaynaklanan postgangliyonik sinirler ve ayrıca bilginin DMV'nin preganglionik motor nöronlarına entegre edildiği duyuşal vagal afferentler tarafından sağlanır. ACh, M3 muskarinik reseptörleri baskın olmakla birlikte, M1 ve M3 muskarinik reseptörleri aracılığıyla asiner hücre sekresyonunu etkiler. M1 ve M3 muskarinik reseptörler, G-proteinlerine (Gq / 11 familyasına) bağlanır ve fosfolipaz C tarafından fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatın (PIP₂), inositol 1,4,5, -trisfosfat (1,4,5 -IP₃) ve 1,2-diasilgliserol (DAG)'e hidrolizine neden olur. DAG, protein kinaz C aktivasyonu

yoluyla çeşitli proteinleri fosforile etmeye devam ederken, IP3, amilaz sekresyonunu uyarmak için iç depolardan Ca^{2+} 'yı harekete geçirir (Dolenšek et al, 2017).

Besinlerin yağ ve protein muhteviyatı, özellikle 12 karbondan daha uzun açıl zincirli ve fenilalanin, triptofan gibi aminoasitler, bağırsak I hücrelerinden CCK salgılanmasının ana uyarıcılarıdır. Karbonhidratların belirgin bir uyarıcı etkisi gösterilmemiştir. CCK, vagus eferent impulslarının presinaptik modülasyonu yolu ile kolinerjik sinirler üzerinden etki gösterir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda CCK'nın hem asiner hücrelerine direkt etki ile ve hem de vagal afferentler üzerindeki CCK-A reseptörleri yolu ile de indirekt olarak etki göstermiştir. CCK-B'nin baskın rolü olduğu düşünülse de CCK'nın asiner hücre sekresyonları üzerine etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mekanizması, M1 ve M3 muskarinik reseptörlerine benzer şekilde CCK-B reseptörleri, G proteinlerine (Gq/11) bağlanarak hücre içi Ca^{2+} artışına sebep olan bir yolak başlatır. Pankreas asiner sekresyonları, sekretin ve VIP aracılığı ile, kendi $G\alpha$ G-protein bağlı reseptörlerini uyararak, cAMP artışı ve böylece protein kinaz A aktivitesini artırarak sağlanır (Dolenšek et al, 2017).

Pankreas kanal sisteminin sekresyonu hem apikal hem de bazolateral membranlar üzerindeki çeşitli reseptörler tarafından sağlanır. Reseptörlerin aktivasyonu, HCO_3^- ve sıvı sekresyonunda uyarıcı ya da inhibe edici olarak görev yapar. HCO_3^- salgılanmasının en önemli uyarıcısı sekretindir. Mideden gelen gıda ile duodenum pH'sı düştüğünde (<2-4.5) duodenum proksimalindeki nöroendokrin S hücrelerinden sekretin hormonu salgılanır. Yağ asitleri ve safra tuzları da uyarıcı özelliktedir. CCK, sekretinin kanal hücrelerinden HCO_3^- ve sıvı sekresyonunu potansiyelize eder (Dolenšek et al, 2017).

2.6. AKUT PANKREATİT

2.6.1. Giriş ve Epidemiyoloji

Akut pankreatit, pankreası, çevreleyen dokuları ve uzak organ-sistemlerini etkileyebilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %80'i destek tedavisi ile düzelebilen ve ölüm oranı %1'den az olan hafif pankreatit atağı geçirirken, bir kısım

hastada ölüm oranı %30'lara ulaşan şiddetli pankreatit gelişir. Olguların %15-30'u daha sonradan tekrar en az bir atak geçirirken, %5-25'inde kronik pankreatit gelişir. Yılda her 100.000'kişiden 13 ila 45'i AP tanısını almakta olup, sadece Amerika'da 270.000 kişi bu tanıyla hastaneye yatmaktadır (Yadav and Lowenfels, 2013).

Akut pankreatit sıklığı, ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar gösterir. Gelişmiş ülkelerde görülme oranı gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha yüksektir. Genel olarak, erkekler ve kadınlar arasında benzer oranda görülmesine rağmen, alkol ile ilişkili akut pankreatit erkeklerde ve buna karşın safra yolları kaynaklı pankreatit ise kadınlarda daha sık görülür. Siyah ırkın beyaz ırka göre AP geçirme sıklığı iki-üç kat fazla olmasına rağmen, ölüm oranları genel popülasyonla benzerdir. AP sıklığı yaşa göre de değişiklik gösterir ve özellikle orta yaşta zirve yapar. Sigara, obezite ve diabetes mellitus, diğer risk faktörleridir (Besinger and Stehman, 2016).

2.6.2 Patofizyoloji

AP patogenetik mekanizmaları 3 başlık altında toplanmaktadır (Singh and Garg, 2016):

1. İntra-asiner olaylar
 - a. Zimojen aktivasyonu
 - b. Otofaji
 - c. Oksidatif stres ve redoks sinyali
 - d. Mitokondriyal disfonksiyon
 - e. Endoplazmik stres
2. AP'de inflamatuvar süreçler
 - a. Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu
 - b. Lokal inflamasyon: Hasar ilişkili moleküler paternler (DAMP) ve inflamazomların rolü
 - c. Sistemik inflamasyon: İmmün hücre ve inflamatuvar sitokinlerin rolü
3. Multi organ disfonksiyon sendromu (MODS)
 - a. Mikrosirkülatuar anormallikler
 - b. Koagülasyon bozuklukları
 - c. Bakteriyel translokasyon ve sekonder enfeksiyonlar
 - d. Adipoz dokunun rolü

Akut pankreatitte ortaya çıkan inflamasyon, ödem ve parankimal hücre ölümü gibi patobiyolojik yanıtlara sebep olan moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgiler sürekli güncellenmektedir. AP klinik ve patofizyolojik olarak üç evreye ayrılabilir. Birincisi, pankreas veya safra kanallarının tıkanması, pankreatik hücrelerin direkt toksisitesi, toksinler, enfeksiyonlar, travma veya idiyopatik nedenlere bağlı olarak gelişen lokal inflamasyondur. Lokal inflamasyon, kanallardaki veya asiner hücrelerdeki tripsinogen gibi pankreatik enzimlerin prematüre aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ise, hücresel zedelenme ve pankreatik doku oto-digesyonuna sebep olur. Başlangıçtaki lokalize inflamatuvar süreç, lokal pankreatik yaralanma ve ödem oluşturur. Artan şiddetle birlikte, inflamasyon genellenir ve pankreas nekrozuna neden olur ve çevresindeki dokulara yayılır. Genelleşmiş hasarın bu ikinci fazında, pankreas kanallarının yanı sıra vasküler yapıların nekrozu gelişebilir. Enzim aktivasyonu, iltihaplanma ve nekrozun çeşitli komplikasyonlarından biri şiddetli pankreatitli hastaların %30 ila 50'sinde gelişen sıvı koleksiyonlarıdır. Zamanla, bu sıvı koleksiyonları çevresinde fibrinöz veya granülasyon duvarı oluşarak bir psödokist oluşabilir. Bu nedenle, psödokistler pankreatitin başlangıç evrelerinde bulunmaz, hastalığın başlangıcından itibaren 4-6 hafta içinde gelişirler. Sıvı koleksiyonları, nekrotik alanlar veya psödokistler, birkaç hafta sonra az sayıda vakada enfekte olabilir. Çevre bağırsakta irritasyon yaygındır ve bağırsak duvarı ödemi, ileus ve üçüncü alanlara sıvı kaçışı olabilir. Asit oluşumu yaygın olup barsak ödemiyle birlikte önemli intravasküler sıvı kaybı ve hipotansiyona neden olabilir. Yaralanmanın son aşaması, MODS oluşmasıyla ortaya çıkar. İnflamatuvar mediyatörlerin salınımı nedeniyle, ilk lokalize inflamatuvar yanıt, çoklu organ yetmezliğine neden olan bir SIRS'a neden olabilir. Bu sepsis benzeri bir yanıttır ve potansiyel olarak miyokardiyal depresyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yaygın intravasküler koagülasyon (DİC) veya akut böbrek yetmezliğine (ABY) neden olan herhangi bir organ sistemi etkileyebilir (Hemphill and Santen, 2010).

Chiari'nin (1896) akut pankreatitin patogenezinine ilişkin olarak aktive olmuş pankreatik enzimleri işaretinden bu yana asiner hücresi içi olaylarda aktive olmuş tripsin hipotezi merkezi rol üstlenmektedir. Güncel bazı çalışmalarda AP patogenezinde oksidatif stres, endoplazmik stres, bozulmuş otofaji, mitokondriyal disfonksiyon gibi çeşitli mekanizmalar saptanmıştır (Cosen-Binker and Gaisano, 2007;

Hashimoto et all, 2008). Bununla birlikte hastalığın başlangıcındaki lokal inflamasyonu sistemik inflamasyona taşıyan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Şiddetli pankreatit olgularının çoğunda lokal inflamasyon, sistemik inflamasyona ilerleyerek doku zedelenmesi ve organ yetmezliğine sebep olmaktadır (Sharma et all, 2007). Dolayısıyla akut pankreatitin başlamasıyla asiner hücresi içindeki olaylar ve bağışıklık sisteminin davranışı hastalığın gelişimini belirlemektedir (Singh and Garg, 2016).

Tripsinojenin tripsine dönüşümünün akut pankreatitin patofizyolojisindeki rolünü göstermek için yapılan bir çalışmada (Gaiser et all, 2011), asiner hücresi içindeki tripsinin hücre ölümüne ve lokal inflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Başka bir deneysel pankreatit çalışmasında ise (Dawra et all, 2011), genetiği değiştirilerek tripsinojen aktivasyonu önlenmiş fare grubunda diğer gruba göre farelerin tama yakın kısmında asiner hücre ölümünün önlendiği, asiner nekrozun % 50 oranında azaldığı ancak lokal ve sistemik yanıtta diğer gruptan farksız olduğu bulunarak, lokal ya da sistemik her iki inflamasyon sürecinin de tripsinden başkaca bir mekanizma ile geliştiğine ve NF-kB, lokal ve sistemik inflamasyonun ilerlemesinde anahtar rol üstlendiğine vurgu yapılmıştır (Sing and Garg, 2016).

Sitozolik kalsiyum, asiner hücredeki hem fizyolojik hem de patolojik cevaplarda baskın rol oynamaktadır. Apikal bölgedeki lokalize geçici artışlar fizyolojik yanıtın bir parçası iken, tüm sitozolde ve sürekli yükseklik, patolojiktir (Criddle et all, 2007; Petersen, 2008). Tripsinogen aktivasyonu ve tripsin inaktivasyonu temel olarak tripsin (otoaktifleştirme ve otoliz) tarafından kontrol edilir ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonu tripsin aktivasyonunu etkiler. Kalsiyumun anormal artışı ya aşırı kalsiyum salınımı ya da hücre içi kalsiyum temizleme mekanizmalarındaki patolojiye bağlı olarak gelişebilir (Singh and Garg, 2016). Orabi ve arkadaşları (2010), farelerde Dantrolenin etkisini inceledikleri caerulein enjeksiyonu ile oluşturulmuş deneysel pankreatit çalışmasında, hücre içi kalsiyum salınımının inhibe edilmesinin zimojen aktivasyonunun yanı sıra pankreatik hasarı azalttığını-hafiflettiğini bulmuşlardır. Öte yandan hücre içi kalsiyumun yetersiz temizlenmesi hücre içi kalsiyum miktarının artışının bir diğer sebebidir (Ogunbayo et all, 2011; Calcraft et all, 2009). Hücre içi kalsiyumun temizlenmesi, enerji gerektirir. ATP eksikliği ya da düz endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz'ın (smooth endoplasmic reticulum calcium ATase,

SERCA) inhibisyonu, safra asitleri ve alkol metabolitleri ile gelişen pankreatitlerde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Voronina et al, 2010).

Asiner sitoplasmasında inaktif zimojen granülleri halinde bulunan pankreatik enzimlerden, AP'nin erken evresinde katepsin B gibi lizozomal hidrolazların etkisiyle prematür tripsinojen aktivasyonu oluşur ancak, asıl tripsinojen aktivitesi için ortamın asidik pH'lı olması da gerekir. Vacuoler ATPase (vATPase) vakuol içine proton pompalayarak katepsinin katolitik aktivitesini artırır (Meister et al, 2010). Pankreas lümeni, asiner hücrelerden salınan zimojen granüllerin etkisi ile asidik özellik kazanır (Behrendorff et al, 2010), lümen epitelinden salgılanan bikarbonatın inhibisyonu da luminal asitliğe katkıda bulunur (Singh and Garg, 2016). Düşük pH'nın pankreatit sürecine etkisi muhtemelen: asiner içi kalsiyumda artış, vakuollere proton pompalanması, hücreler arası bağlantılarda bozulmaya-parçalanmaya bağlı olarak zimojenlerin aktifleşmesi ve aktif enzimlerin hücreler arası sıvıya dağılması şeklindedir (Waterford et al, 2005; Reed et al, 2011).

Otofaji, zarar görmüş protein agregatları, organelleri veya mikroorganizmaları lizozom aracılığı ile ortadan kaldıran biyofizyolojik bir süreçtir (Singh and Garg, 2016). Zimofaji, otofajinin bir alt tipi olarak Grasso ve arkadaşlarınca (2011) asiner hücrelerde aktif granüllerin parçalanmasını ve içeriklerinin stoplamaya dağılmasını engelleyen, böylece daha fazla tripsinojen aktivasyonunu ve hücre ölümünü engelleyen koruyucu bir mekanizma olarak tanımlandı. Öte yandan Hashimoto ve arkadaşları (2008), Atg 5- (autophagy-related gene, otofajiyle ilişkili gen) defektif gene sahip farelerde otofajik sürecin bozulmasıyla tripsinojen aktivitesinin olmadığını ve hastalığın hafiflediğinden hareketle, pankreatitte asiner içi vakuol uyarımının otofajik sürecin bir parçası olduğunu, tripsinojenin de otofagosom/otolisom yoluyla endosoma veya lisosoma taşındığını önermektedir.

Serbest oksijen radikallerinin AP patogenezindeki rolünü araştıran Sanfey ve arkadaşları (Sanfey 1991) farklı etiyojilerle başlasa da AP'nin sonuç olarak serbest oksijen radikallerinin (ROS) olduğu ortak bir patolojik süreçte geliştiğini ve süperoksid dismutaz (SOD) ve katalazın, pankreatitin tedavisinde faydalı olabileceğini önermiştir. AP'de oksidatif stres erken dönemde ortaya çıkar ve hastalığın şiddeti oksidatif-antioksidatif mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanabilir (Tsai

et all, 1998). Oksidatif stresin pankreas hasarında ikili bir rolü görülmektedir. Asinar hücrelerde serbest oksijen radikalleri (reactive oxygen species, ROS) inflamatuvar cevabı tetiklemezken daha az hasar bırakan apoptozu tetikler. Öte yandan, ROS oluşumunun engellenmesi, azalmış ATP'nin de eşlik etmesiyle nekroza yol açar ve bu da yoğun bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Asinar hasara enflamasyon cevabı sırasında aktive olan nötrofillerdeki oksidatif stres, lokal ve sistemik inflamasyonun daha da çoğalmasından sorumlu olabilir (Booth et all, 2011). Yapılan deneysel pankreatit çalışmaları, farklı durumlarda farklı oksijen radikali türlerinin ön plana çıktığını göstermektedir. Caerulein ile oluşturulan hafif pankreatitte ROS kaynağı özellikle nötrofiller iken, taurokolatla oluşturulan nekrotizan pankreatitte ksantin oksidaz (XO), majör kaynaktır. XO, ksantin dehidrogenazdan (XDH) aktive edilir ve büyük miktarlarda oksijen radikali serbestleşmesini sağlar. XO inhibitörleri (Allopürinol vb.) akut pankreatitte faydalı etkilerle ilişkilendirilmiştir (Sanfey, 1991).

Hücrel redoks aktivitesindeki kararsızlık oksidatif hasarın yanında, proinflamatuvar genleri aktifleyen NF-kB aktifleşmesiyle interlökin 1 beta (IL 1B), tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), interlökin 6 (IL-6)'nın artışı sağlar. Hücrel redoks kararsızlığı, kalsiyumun hemostazında da etkilidir ve ATP üretiminde birçok basamakta anahtar rolü üstlenen kalsiyum ile mitokondri içinde ROS ve ATP arasında diğer bazı moleküllerin (nitrik oksit, sodyum vb.) ve organellerin de (ER ve DER) katılımı ile çoklu etkileşim söz konusudur (Brookes et all, 2004).

Mitokondri, hücrel enerji ihtiyacının çoğunu ATP formatında karşılarken kullandığı oksijenden ROS üretir. ATP üretiminin kritik eşiğin altında kalması nekrotik hücrel yaralanmayı uyarır. Mitokondriyal sitokrom C, sitoplasmaya salındığında hücre apoptozu başlayabilir. Aşırı üretilen ROS, nitrik oksit (NO) ve diğer bileşikler mitokondriye zarar vererek; mitokondri üzerindeki gözeneklerin (mitochondrial permeability transition pore, PTP) açılmasına, proton pompalaması ile de membran potansiyelinin bozulmasına sebep olur. Sonuçta mitokondri içeriği sitosole dağılır, ATP üretilemez ve hücrel yaralanma gelişir (Mukherjee et all, 2007). Mitokondrinin endoplazmik retikulumla (ER) ilişkili alanı ER ile bir kompleks halindedir (mitochondrial-associated membrane, MAM) ve temel mitokondriyal fonksiyonlar - ATP üretimi, oksidatif fosforilasyon, apoptoz- için gerekli kalsiyumun ER den transferini sağlar. Fizyolojik koşullarda asiner hücresinin apikal bölgesindeki

kalsiyum, mitokondri tarafından emilirken patolojik durumlarda bu tamponlama yetersiz kalır, mitokondri fonksiyonlarında bozulma ve anormal kalsiyum yayılımına neden olur (Singh and Garg, 2016).

ER, tripsinojen aktivitesi ile ilişkisi aydınlatılmamış olsa da apoptozu ya da inflamatuvar yanıtı uyarabilir. Etanol ilişkili pankreatitte önemli olduğu kabul edilmektedir (Singh and Garg, 2016).

Dawra ve arkadaşları (2011) çalışmalarında asiner hücrelerindeki NF- κ B aktivasyonunun tripsinojen aktivasyonundan bağımsız olduğunu göstermişlerse de bu iki olayın AP gelişimi için gerekli olup olmadıkları henüz belli değildir.

NF- κ B aktivasyonunun, AP patogenezinde inflamatuvar yolda görev aldığı düşünülmektedir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artış ve protein kinaz C (PKC) vasıtasıyla aktive olan NF- κ B, inflamasyon kaskadı (bağışık yanıt) başlamadan önce asiner hücrelerinde inflamasyonu başlatır. Gukovskaya ve arkadaşları (2002) TNF- α 'nın, caerulein ile oluşturulan akut pankreatit modelinde asiner hücreler tarafından salındığını göstermiştir (Singh and Garg, 2016).

Nekrotik hücre ölüm sürecinde ölen hücrelerden birçok self-antijen yayılımı olur (damage-associated molecular pattern, DAMPs). Yüzeyinde kalıp tanıma reseptörleri (pattern recognition receptor, PRR) bulduran bağışıklık hücreleri, DAMP'ları yabancı antijen olarak tanıyarak doğal imüniteyi harekete geçirebilir. DAMP olarak DNA, ATP, ısı şok protein 70 vb. çeşitli hücre yapıları görev yapar. Bu moleküller hücre ölümünden sonra etrafa yayılır ve PRR aracılığı ile bağışıklık hücrelerince tanınır. Bu şekilde başlayan inflamasyon, steril inflamasyon olarak adlandırılır ve başlaması için bağışıklık hücrelerinin en az iki farklı sinyalle uyarılması gereklidir. DAMP'lerin aracılık ettiği başlangıç inflamasyonu, bağışıklık hücrelerinden TNF- α ve IL-1 salınmasını sağlar. Böylece, inflamasyon süreci lökositlerin aktive olması, vasküler adezyon moleküllerinde artışla birlikte aktive lökositlerin pankreası infiltrasyonu ile devam eder (Singh and Garg, 2016).

DeneySEL akut pankreatitte lökositlerin başlangıçtan itibaren 3 saat içinde pankreası infiltre ettiği gösterilmiştir (Lampel and Kern, 1977). Herhangi bir inflamasyonun ilk 24 saatindeki hücre savunma hattı, nötrofil yanıtıdır. Monositler, nötrofillerle

birlikte pankreas dokusuna sızar ve 24 saatten sonra nötrofillerin yerini alırlar. Monositler, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α salgırlar. Lenfosit aktivasyonunun rolü ve insanlardaki AP'nin şiddeti ile olan ilişkisi halen iyi anlaşılammakla birlikte caerulein'le oluşturulan pankreatitte 6 saat içinde lenfositler de pankreas dokusunda gösterilmiştir. Lökositlerin migrasyonu, vasküler endotelial adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu ve bunların aktifleştirilmiş lökositlerle etkileşimini gerektirir. P-selektin ve E-selektin, lökosit üzerindeki tamamlayıcı adezyon moleküllerine (L-selektin ve integrinlere) bağlanan endotelial reseptörlerdir (Telek et al, 2001). Aktive lökositler, proteolitik enzimlerini ve oksijen radikallerini serbest bırakarak vasküler endotel hücrelerine ve pankreatik parenkimal hücrelere zarar verirler. P-selektin ve E-selektinin kan düzeyleri deneysel pankreatitte yükselmiştir ve insan çalışmalarında sırasıyla pankreatit şiddeti ve akciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur (Singh and Garg, 2016).

İnflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α) akut pankreatitte merkezi bir rol oynarlar (Bhatia et al, 2000). Bunlar çoğunlukla aktive makrofajlar, lenfositler ve fibroblastlar tarafından üretilir. TNF- α ve IL-1 β , makrofajları aktive ederek iltihaplanma tepkisini arttır ve diğer inflamatuvar mediyatörlerden IL-6, IL-8, makrofaj inhibitör faktör (MIF) vb. salınmasını düzenler. Pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile, anti-inflamatuvar sitokinlerden çözünebilir TNF reseptörleri (sTNFR), IL-10, IL-11 ve interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1ra) vb. eş zamanlı olarak salınarak CARS aktiflenir.

Sitokinlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına bağlı sistemik yoğun inflamasyonun sonucu, SIRS ve organ işlev bozukluğu oluşabilir. AP'de MODS mekanizması net olarak ortaya konulamamıştır. AP'nin başlangıcından itibaren birkaç gün içinde gelişen organ yetmezliği steril inflamasyona bağlı olup yüksek mortaliteye sahiptir. Öte yandan organ yetmezliği enfekte pankreatik nekroza sekonder septik komplikasyonlara bağlı olarak hastalık sürecinde daha geç dönemde de gelişebilir ve bu erken ve geç organ yetmezliklerinin patofizyolojileri farklıdır. Organ işlev bozukluğu mekanizmaları tamamen aydınlatılamamıştır. Vazodilatasyona, kapiller sızıntısına ve ödeme yol açan mikro-dolaşım anormallikleri; doku hipoksisine ve arteriyel hipotansiyona neden olan koagülasyon anormalliği; hücresel zedelenme ve doku hasarına yol açan inflamasyon ve mitokondrial yaralanma gibi mekanizmalar

yaygın olarak kabul edilmektedir. Buna ek olarak, enfekte nekroza ve sepsise yol açan bakteri translokasyonu, diğer septik durumlarda olduğu gibi organ yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca, organ yetmezliğinde adipo-sitokinler ve yağ dokusunun rolü de ortaya atılmıştır (Singh and Garg, 2016).

Lökosit adhezyonu, trombosit agregasyonu, hemokonsantrasyon ve vazokonstriksiyon pankreasın kan akımında azalmaya, iskemiye ve kapiller geçirgenliğin artmasına yol açar. Artmış vasküler geçirgenlik, pankreatik ödem ile sonuçlanır ve sistemik hemodinamik karşılığı plevral efüzyon ve asittir. Oluşan endotel disfonksiyonu, bariyer fonksiyon bozukluğuna, kapiller sızıntıya, ödeme ve immun hücrelerin iltihaplanma bölgesine verdiği zarara katkı sağlar. NO dahil olmak üzere inflamatuvar medyatörler miyokardial kontraktiletiyi baskılar. Bu mikrosirkulatuar değişiklikler en son olarak yetersiz oksijenasyon sebebiyle dolaşım ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (Singh and Garg, 2016).

AP'de pıhtılaşma bozuklukları muhtemelen pıhtılaşma yolunu uyararak sistemik inflamatuvar süreçlerin bir sonucudur (Salomone et al, 2003). Pıhtılaşma öncelikle toksinlerin, bakterilerin ve DAMP' ların yayılmasını önlemek için inflame-zedeli bölgelerde kan akışını önleyen koruyucu bir yanıt olarak aktive edilir. Ancak aşırı pıhtılaşma doku iskemisine ve hasarına katkıda bulunabilir. Hem antitrombin III'ün hem de heparinin, hayvan modellerinde akut pankreatit şiddetini azalttığı gösterilmiştir (Hackert et al, 2004).

Nötrofil aktivasyonu oksidatif patlama ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna sebep olur. Oksidatif stresin bir sonucu, mitokondrial permeabilite artışı ve ATP üretiminde azalmaya neden olur. Mitokondriden nötrofilleri aktive eden ve doku hasarına sebep olan DAMP'leri serbest bırakır. Mitokondrial yaralanmaya bağlı olarak hücresel aktivitedeki bu azalma, organ işlev bozukluğuna sebep olabilir. Enfeksiyonun ya da akut pankreatitin kontrol altına alınmasına rağmen organların ancak günler-haftalar içinde düzeltilebilmesi, hücre ölümünden ziyade hücresel inaktivitenin organ fonksiyon bozukluğundan sorumlu olduğunu göstermektedir (Singh and Garg, 2016).

Vasküler ve pıhtılaşma değişiklikleri ile bağırsak iskemisi oluşur (Farrant et al, 2003), bağırsak geçirgenliği artar ve bariyer fonksiyonu bozulur (Flint and Windsor, 2003). Bir meta analizde AP'li hastaların %59'unda bağırsak bariyer disfonksiyonu olduğunu

gösterilmiştir. Bakteriler bağırsak duvarı boyunca transloke olarak özellikle nekrotik alanlar ve sıvı kolleksiyonları gibi alanlara yerleşebilirler. Bakteri göçünün kaynağı asıl olarak ince bağırsaklardır (Fritz et al, 2010). Enfekte pankreas nekrozuna sebep olan bakteriler ise özellikle *Escherichia coli*, *pseudomonas* ve *klibsiella*'dır. Enfeksiyonun bir diğer sebebi, hastayı enfeksiyona duyarlı hale getiren CARS nedeniyle görece olarak bağışıklığın baskılanmış olmasıdır (Singh and Garg, 2016).

Pro-inflamatuar yanıt belirli oranda faydalı iken, orantısız inflamatuvar yanıt zararlı sistemik etkilere sebep olabilir. Bu yüzden inflamasyonu dengelemek için CARS başlatılır. Anti-inflamatuar yanıt uygun ise, hasta düzelir ancak, bazen anti-inflamatuar yanıt öyle fazla olabilir ki bağışık yanıtı baskılayabilir, organizmayı enfeksiyöz komplikasyonlara duyarlı hale getirebilir. İmmun baskılama monosit fonksiyonlarında bozulmayla karakterize, HLA-DR ekspresyonu ve pro-inflamatuar sitokinlerin sentezinde azalma, T ve B lenfositlerde apoptoz, pro-inflamatuar gen transkripsiyonunda down-regulation ile karakterizedir. Monosit HLA-DR ekspresyon kaybı, organ yetmezliğine, sekonder enfeksiyon gelişimine ve AP'de istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Pankreasın nekrotik dokusunun enfeksiyonu genellikle hastalığın (AP) ilk haftasından sonra ortaya çıkar ve sitokinler/kemokinler salınarak lokal ve sistemik inflamasyonun sekonder yükselişiyle devam ederek AP kliniğini daha da ağırlaştırır. Nitekim enfekte pankreatik nekroz %40'a kadar yüksek bir mortaliteye sahiptir (Bai et al, 2008).

Pankreas nekrozunun yaygınlığı ve enfeksiyonu; organ yetmezliği ve mortalite ile korelasyon gösterir. Profilaktik antibiyotikler, pankreatik enfeksiyon gelişiminde başarılı olamamıştır (Bai et al, 2008). Enteral beslenmenin bağırsak permeabilitesindeki artışı önleyerek pankreatik enfeksiyonu azalttığı bulunmuştur (Li et al, 2014).

Yağ dokusu IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi birçok pro-inflamatuar sitokini, adiponektin ve leptin gibi adipokinleri salgılar. Obezite, AP'de artmış inflamatuvar yanıt ve kötü prognozla ilişkilidir. Visseral yağ dokusu asıl olarak sorumlu tutulmaktadır (Yashima et al, 2011). Nötrofiller makrofajlar vb hücrelerden adipoz dokuya etkiyen resistin ve visfatin hormonları salgılanır. Aktif pankreatik enzimler tarafından peri-pankreatik yağ dokusunun lipolizi sonucu salınan doymamış yağ asitleri ve diğer lipidler, pro-

inflatuar mediatörler gibi davranırlar ve AP'nin kötü prognozunun bağımsız birer öngörücüsüdürler (Noel et al, 2016). Obez farelerde yapılan deneysel AP çalışmasında obezite, hafif AP'yi; artmış sitokinler, doymamış yağ asitleri (UFA'lar) ve çoklu organ yetmezliği ile şiddetli AP'ye dönüştürmüştür. Obez farelerin visseral yağ nekrozunda artmış pankreatik lipaz aktivitesi görülmüştür. Lipaz inhibisyonunun, yağ nekrozu, doymamış yağ asitleri, organ yetmezliği ve mortaliteyi azalttığını ancak AP başlamasını azaltmadığı gösterilmiştir (Patel et al, 2015). Güncel çalışmalarda, AP'de sistemik hasar patogenezinde lipoliz nedeniyle oluşan doymamış yağ asitlerinin önemli rolü olduğu belirtilmektedir.

Özetle AP, intra-asiner tripsinojen aktivasyonu ve NF-kB'nin bağımsız ve eş yönlü etkileri ile oluşan asiner hücre hasarı ve lokal inflamasyonun; savunma hücreleri, bağırsaklar ve yağ dokusunun etkisi ile sistemik inflamasyona ve organ yetmezliğine taşınabildiği bir süreçtir (Singh and Garg, 2016).

2.6.3. Klinik Belirtiler

2.6.3.1 Anamnez ve fizik muayene

Ağrı, akut pankreatitte üst abdomende sınırlı kalacak şekilde epigastrik bölgede, sol veya sağ üst kadranda lokalize, sırta, göğüse veya böğürlere yayılım gösterebilen, sürekli ve şiddetli niteliktedir. Ağrıya bulantı, kusma, iştahsızlık, şişkinlik, terleme, nefes darlığı, kanlı kusma gibi çeşitli semptomlar eşlik edebilir. Alt karın bölgesinde hissedilen ve künt veya kolik vasıflı olan ağrılar, genellikle pankreatitle ilişkili değildir. Cilt renginde sararma ve solukluk, karın muayenesinde defans ve bağırsak seslerinde azalma, AP'de sıklıkla tespit edilir (Besinger and Stehman, 2016).

Ağrıyla birlikte önce bulantısız ve sonrasında sürekli bir bulantı hissinin eşlik ettiği aralıklı kusma paterni sıklıkla tespit edilir ve AP'nin tanısal değerlendirilmesinde, özellikle diğer akut karın durumlarından ayırt edilmesinde fayda sağlar. Ağrı sırt üstü yatar pozisyonda iken artış gösterir, şiddetli olduğunda, göğüs alt duvarı ve karının herhangi bir hareketi rahatsızlığı artırır ve sıklıkla hızlı yüzeysel solunum ve nefes darlığı hissi ile sonuçlanır. İleri vakalarda, intra-abdominal yağ nekrozu ile gelişen hipokalsemiye bağlı tetanik kas kasılması, kramp ve spazm gelişebilir (Besinger and Stehman, 2016).

Birçok hastanın karın ağrısının başlamasından yaklaşık bir saat öncesinde fazla miktarda yemek yediği ya da alkol aldığı bildirilmiştir. AP'de sıklıkla epigastrik hassasiyet ve abdominal distansiyon gözlenirken, şiddetli olgularda yaygın defans gelişebilir. Hastalık ilerledikçe, retroperitoneal inflamasyon ve kapiller sızıntı, damar içi hacmi azaltarak, taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon ile soluk bir cilt ve terlemeye sebep olur. Paralitik ileus gelişebilir ve bu da kendini abdominal distansiyonla, oskültasyonda sessiz abdomenle ve giderek artan bulantı ile gösterir. (Venkataraman and Rich, 2012). Sitokin salınımına bağlı olarak ateş gözlenebilir. AP sırasında, pankreatik enzimler, kinin gibi vazoaktif maddeler ve diğer toksik maddeler pankreastan çevreye yayılarak kimyasal iritasyona sebep olur ve böylece hipovolemi, taşikardi ve hipotansiyona neden olabilecek üçüncü boşluk kayıplarına katkıda bulunur. Paralitik ileusa bağlı olarak karın şişer ve perküsyonda timpanik hale gelebilir. Toksik maddeler dolaşıma ulaştığında SIRS'a ve ARDS, ABY gibi uç organ yetmezliklerine sebep olabilir (Rosenberg et all, 2012). Ayrıca geç dönem şiddetli pankreatitte periton boşluğundaki kana bağlı umblikus çevresinde mavi-mor renk değişikliği (Cullen işareti), retroperitoneal kanama ya da pankreatik eksüdasyonun ekstravazasyonunu işaret eden böğürlerde kırmızı-kahve renk değişikliği (Gray-Turner işareti) ve cilt altı yağ nekrozunun oluşturduğu eritemli cilt nodülleri, nadiren tespit edilen diğer bulgulardır (Besinger and Stehman, 2016).

2.6.4. Tanı

2.6.4.1. Laboratuvar değerleri

Akut pankreatit tanısında kullanılan bazı laboratuvar testleri ile radyolojik görüntüler tablo 1'de gösterilmiştir.

Laboratuvar testleri tanının desteklenmesi, hastalık şiddetinin sınıflandırılması, prognozun belirlenmesini sağlamaktadır. Hastaların başvurusu sırasında tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içerisine alan kapsamlı metabolik panel, idrar analizi, lipaz, kalsiyum, laktat dehidrojenaz ve trigliserid seviyesi değerlendirilmelidir. Alkol istismarı düşünüldüğünde, magnezyum ve fosfor seviyeleri görülmelidir. Klinik senaryoya bağlı olarak arteriyel kan gazı, C reaktif protein (CRP) seviyesi, IL-6 ve IL-

8 seviyeleri hastalık şiddetinin belirlenmesi ve prognozun belirlenmesine yardımcı olabilir. IL6 ve IL-8 BALI skorunun bir parçasıdır ve prognoz açısından önemlidir, ancak ulaşılabilirliği sınırlıdır (Quinlan, 2014).

Tablo 1. AP tanı, etiyoloji ve prognozunda kullanılan tetkikler

Endikasyon	Test
Tanı	Tam kan
	Kapsamlı metabolik panel
	Lipaz seviyesi
Tanı/etioloji	Konstrastlı BT
	USG
Etioloji (safra taşına bağlı vb)	ALP
	Bilurubin
	MR kolanjiyografi
	USG
Etioloji (hipertrigliseridemi)	Trigliserid
Prognostik testler	Arteryal kan gazı
	Ca
	CRP
	IL-6, IL-8
	LDH

Lipaz seviyesi amilaz seviyesinden daha sensitiftir. Amilaz tükrük bezlerinden de üretilmektedir ve reküren alkolik pankreatit hastalarında normal olabilmektedir (Smotkin and Tenner, 2002). Lipaz veya amilaz seviyelerinin normal limitin üç katından yüksek olması pankreatit için tanısaldır (American Gastroenterological Association, 2007). Ayrıca lipaz-amilaz oranının 4 veya 5'den yüksek olması alkolik pankreatit ile uyumludur (Tenner and Steinberg, 1992). Pankreatit şiddetinin belirlenmesi için üriner tripsinojen aktivasyon peptidi kullanılmaktadır. Bu marker doğruluğunun diğer markerlar ve prognostik yöntemlerle benzer olduğu bildirilmiştir (Neoptolemos et all, 2000).

2.6.4.2. Görüntüleme

Abdominal ağrının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinde belirgin gelişmeler izlenmiştir. Tanı ve tedavi yönetiminde değerli olmasına rağmen, uygun olmayan görüntülemeler maliyetin artması, radyasyon maruziyeti ve komplikasyon oranlarının artmasına neden olmaktadır. American College of Radiology ve American College of Gastroenterology (ACG) uygun radyolojik testlerin belirlenmesinde kullanılması için kanıta dayalı rehberler oluşturmuştur (Tenner et all, 2014).

Mevcut ACG rehberleri tüm AP hastalarının abdominal USG ile değerlendirilmesini önermektedir (Tenner et all, 2014). USG safra taşı ilişkili pankreatit tanısında değerlidir, ancak distal safra kanalında taş olduğunda, barsak gazlarının süperimzope olduğunda USG yöntemi sınırlanmaktadır (Jeffrey, 1989).

Hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede başarılı olması nedeniyle AP'nin radyolojik değerlendirmesinde kontrastlı BT altın standarttır (Jeffrey, 1989). Şiddetli karın ağrısı varlığında, nekrotik pankreatit ve diğer klinik komplikasyonlardan şüphelenildiğinde tercih edilmesi gereken yöntemdir. Ancak klinik olarak endike olmadığında (hafif pankreatitli stabil hastalar vb.) sadece hastalık şiddetinin gösterilmesi amacıyla BT yapılmamalıdır (Bollen et all, 2012).

Kontrastsız MR görüntülemenin şiddetli pankreatit hastalarının tanısında, BT'ye kıyasla %79 sensitivite, %92 spesifitesi olduğu bildirilmiştir (Stimac et all, 2007). Özellikle intravenöz kontrast maddenin kontraendike olduğu hastalarda yararlıdır. Ek olarak, pankreas kanalının ve pankreatitle ilişkili sıvı birikimlerinin değerlendirilmesinde BT'den daha üstündür (American College of Radiology, 2014). MR kullanımını klinik pratikte sıklıkla, tanısı belirli olmayan hastalarda veya hastaneye kabulünden 2-3 gün geçmesine rağmen klinik iyileşme gösterilemeyen hastalarda tercih edilmektedir (Tenner et all, 2014).

Etiyolojide özellikle koledokolyazis düşünüldüğünde endoskopik USG tanıda yardımcıdır. Ayrıca hangi hastanın endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiden (ERCP) fayda göreceğinin belirlenmesinde yardımcıdır (Chak et all, 1999 ; Gan ve ark, 2007). Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) gadolinium

gerektirmeyen, ERCP ile benzer kullanımı olan diğer bir non-invazif görüntüleme yöntemidir (Hekimoğlu ve ark, 2008). Tablo 2’de tanısal testlerin AP tanısındaki doğrulukları gösterilmiştir (Kemppainen et al, 1997, Arvanitakis et al, 2004).

Tablo 2. AP tanısında kullanılan yöntemler ve önemleri

Test	Sonuç	LR+	LR-	Sensitivite	Spesifite
Lipaz seviyesi	>540 U/L Normalin üst limitinden 3 kat fazla	30	0.03	%96	%96
Amilaz seviyesi	>360 U/L Normalin üst limitinden 3 kat fazla	21	0.05	%95	%95
Üriner tripsinojen-2 seviyesi	>50 ng/ml	13.10	0.09	%92	%93
MR	AP	9.85	0.23	%79	%92
	Şiddetli AP	9.22	0.19	%83	%91
BT	Şiddetli AP	5.57	0.26	%78	%86

LR+ = pozitif olasılık oranı; LR - = negatif olasılık oranı

2.6.5. Prognoz ve şiddetin belirlenmesi

AP şiddetinin tahmin edilmesi, mortalite ve komplikasyon oranlarının belirlenmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin sadece klinik karardan daha değerli oldukları gösterilmiştir. Bu yöntemlerden en sık tercih edilenleri içerisinde Atlanta kriterleri, Ranson skoru ve APACHE II yer almaktadır. Atlanta kriterlerinde (tablo 3) hastalık şiddetini belirlemek için lokal komplikasyonlar, organ yetmezliği ve erken prognostik bulgular kullanılmaktadır. Organ yetmezliği şok, hipoksemi (parsiyel oksijen basıncının 60 mmHg ve altında olması), kreatinin seviyesinin 2 mg/dl üzerinde

olması veya gastrointestinal kanama (>500ml/24 saat) varlığı olarak tanımlanmaktadır (Bradley 1993; Banks et all, 2013; Banks and Freeman, 2006).

Tablo 3. Revize Atlanta Kriterleri

Şiddet	Kriter
Hafif	Organ yetmezliği yok
	Lokal komplikasyon yok (peripankreatik sıvı kolleksiyonları, pankreatik nekroz, peripankreatik nekroz vb)
	Sistemik komplikasyon yok
	İlk hafta içerisinde iyileşme
Orta	Geçici organ yetmezliği veya
	Lokal komplikasyon veya
	Komorbid hastalığın alevlenmesi
Şiddetli	Kalıcı organ yetmezliği

Ranson skoru mortalite riski ve pankreatit şiddetini belirlemek amacıyla hastaların kabulünden sonra 48 saat içerisinde toplamda onbir faktörü değerlendirmektedir. Ancak kötü prognoz için sensitivitesinin %70 olduğu ifade edilmiştir (Ranson, 1982). APACHE II skorlamasında, şiddeti belirlemek amacıyla 12 kriteri kullanılır. Skor arttıkça ölüm riski artmaktadır (Knaus et all, 1991). Yoğun bakım ünitesindeki bir hastanın rutin olarak değerlendirilmesinde kullanıldığında sensitivitesi %95'e kadar çıkmaktadır, ancak daha düşük sensitivite bildiren çalışmalar da mevcuttur (Wilson, 1990; Knaus et all, 1991; Barreto et all, 2007).

Yatak başında pankreatit şiddetini değerlendiren yöntemler içerisinde Modifiye Glaskow-Imrie skoru, BALI skoru ve BT şiddet indeksi yer almaktadır. Bollen ve ark'ı (2012) tarafından yapılan bir çalışmada klinik ve radyolojik prognostik yöntemler karşılaştırılmış ve yukarıda bahsedilen ölçüklerin birbirine üstün olmadığı ifade edilmiştir.

BALI skoru kolay uygulanabilir bir skordur. Tablo 4'te BALI skorunun kriterleri gösterilmiştir. Toplam skor 3 olduğunda mortalitenin %25'ten fazla ve 4 olduğunda

ise %50'den de fazla olduğu bildirilmiştir. BALI skorunun prediktif değerinin Ranson, Glaskow-Imrie ve APACHE II skorlarına benzer olduğu bildirilmiştir. Ancak IL-6 seviyesinin değerlendirmesi en büyük sınırlılığdır (Spitzer et all, 2006).

Tablo 4. BALI skoru

Kan üre nitrojen seviyesinin > 25 mg/dl üzerinde olması
Hasta yaşı > 65
LDH >300 U/L
IL-6 > 300 pg/ml

BT şiddet indeksi hastanın kabulündeki BT bulgularına dayanmaktadır. Toplam skorun 5 ve üzerinde olması morbidite ve mortalitede belirgin artışla ilişkilidir. Çok sayıda çalışmada BT şiddet indeksinin Ranson ve APACHE II skorlamalarından şiddet ve prognozun belirlenmesinde daha üstün olduğu bildirilmiştir. AP şiddetinin belirlenmesinde %87 sensitivite ve %83 spesifiteye sahiptir (Balthazar et all, 1990; Quinlan 2014). BT şiddet indeksi tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. BT şiddet indeksi

BT skoru		
BT bulguları (grade)		
	Normal pankreas	0
	Ödematöz pankreas	1
	Ödematöz pankreas + hafif ekstrahepatik değişiklikler	2
	Şiddetli ekstrahepatik değişiklikler + bir bölgede sıvı birikimi	3
	Çok bölgede veya aşırı sıvı birikimi	4
Nekroz skoru		
Nekroz seviyesi	Yok	0
	<%33	2
	> %33 <%50	4
	> %50	6

HAPS skor ve EPIC skor

Lankisch PG ve arkadaşları (2009), şiddetli olmayan hastalığı, yoğun bakım ihtiyacı olmayacak AP hastalarını, tespit etmek amacıyla HAPS skoru geliştirdiler. HAPS skoru oldukça pratik bir yöntem olup, hasta kabulünün ilk 30 dakikası içinde üç parametreye (reboundun olmaması, normal Hct ve kreatinin seviyesi) bakılarak hesaplanır. HAPS skoru, kreatinin ≥ 2 mg/dl, Hct erkekte \geq %43 kadında \geq %39,6 ve fizik muayenede rebound olup olmamasına göre her bir kritere bir puan verilerek hesaplanmaktadır. Eğer üç parametreden de puan almamışsa HAPS (+); üç parametreden bir ya da daha fazla puan almışsa HAPS (-) olarak hesaplanır (Talukdar 2014).

EPIC skor, De Waele ve ark'ı tarafından 2007 yılında geliştirilmiştir. AP'nin erken evresinde, organ yetmezliğinin gelişimi ile hastalığın mortalitesi ve morbiditesinin tahmininde kullanılması amaçlanmış radyolojik bir şiddet skorudur (Chen et al, 2017). EPIC skor hesaplanmasında BT görüntülemeleri kullanılarak hesaplama yapılır. Hesaplama, BT'deki plevral efüzyon, asit, retroperitoneal ve mezenterik inflamasyon bulgularının varlığına göre yapılır (Tablo 6).

Tablo 6. EPIC skorunun hesaplanması

Ekstrapankreatik inflamasyon bulguları	Puan	
Plevral efüzyon	Yok	0
	Unilateral	1
	Bilateral	2
Asit (perisplenik, perihepatik, batın içi veya pelvis bölgesinde)	Yok	0
	Bir bölgede	1
	İki veya daha fazla bölgede	2
Retroperitoneal inflamasyon	Yok	0
	Unilateral	1
	Bilateral	2
Mezenterik inflamasyon	Yok	0
	Var	1

Toplam skor 0-7 arasında değişmektedir. Skor arttıkça pankreatit şiddet ve mortalitesi artmaktadır. Chen ve ark'ı (Chen ve ark 2017) organ yetmezliğinin tahmininde Atlanta şiddet sınıflamasına uygun olarak EPIC skoru üçe ayırmışlardır. Buna göre:

- EPIC skoru 0-2 : Organ yetmezliği yok
- EPIC skoru 3-4 : Geçici organ yetmezliği
- EPIC skoru 5-7 : Kalıcı organ yetmezliği

PNI, sindirim sistemi hastalığı olan insanlardaki immünolojik ve nutrisyonel durumu değerlendirmek için kullanılan serum albümin ve periferik kanda lenfosit sayısı üzerinden hesaplanan bir indekstir. Albumin seviyesinin 10 katı ile lenfosit sayısının beş katının toplanması ile $(10 \times \text{Albumin}) + (\text{lenfosit} \times 5)$ hesaplanmaktadır. Bir çalışmada PNI değeri 45 ve üzerinde ise nutrisyonel durum ve prognozun iyi, 45'in altında ise nutrisyonel durumun ve prognozun daha kötü olduğu bulunmuştur. AP'nin şiddet skorlamasında kullanılan rutin bir skorlama değildir. Prognostik Nutriyon İndeks Akut Pankreatit hastalarında da başarıyla kullanılmış ve 100 günlük mortalite için hastalığın başlangıcında ölçülen PNI değerinin düşük olması durumunda mortalite oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Nozoe et all, 2010; Li et all, 2017; Ishizuka et all, 2014). Öte yandan Li ve arkadaşları (2017) immuno-nutrisyonel durumun trans-arteryal kemo-embolizasyon sonrası unrezektable hepatocelüler kanserli hastalarda sağ kalımı öngörmek için; nötrofil lenfosit oranı (NLR) skoru, prognostik nutrisyonel index (PNI) skoru ve bunların birleşimiyle oluşturdukları NLR-PNI skorunun etkinliğini değerlendirdiler. Hesaplamalarında yüksek NLR ve azalmış PNI'lı hastalara 2 puan, artmış NLR veya azalmış PNI'lı hastalara 1 puan, NLR azalmış ve PNI artışı olan hastalara ise 0 puan vererek hesapladıkları yeni NLR+PNI skorunun sağ kalım üzerindeki etkisinin yalnız başına NLR ya da PNI'den daha yüksek olduğunu buldular.

2.6.6. Ayırıcı Tanı

AP ayırıcı tanısına giren hastalıklar Tablo 7'da gösterilmiştir (Quinlan 2014).

Tablo 7. AP ayırıcı tanısı

Akut miyokardiyal enfarktüs
Kolanjit
Kolesistit
Diyabetik ketoasidoz
Gastrik çıkış obstrüksiyonu
Gastrik volvulus
Hepatit
İntestinal enfarktüs
Pankreatik kanser
Perfore peptik ülser
Tubo-ovaryen abse

2.6.7. Komplikasyonlar

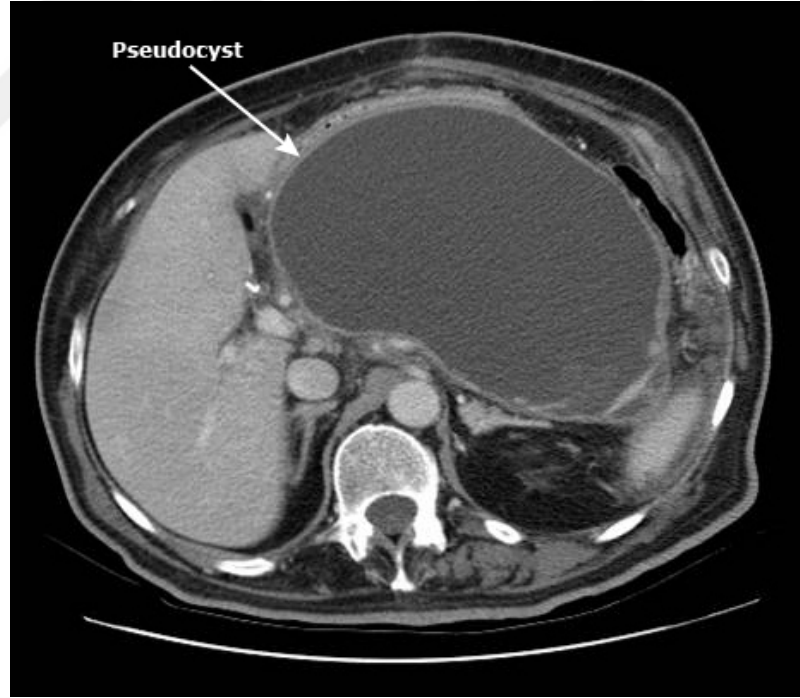
Akut pankreatit hastalarının yaklaşık %85’inde inflamatuvar ödem nedeniyle pankreasın genişlemesi ile karakterize akut interstisyel ödematöz pankreatit gelişir. Hastaların %15’inde ise pankreas parankimi, peripankreatik dokular veya her ikisinin nekrozuyla karakterize nekrotizan pankreatit gelişir (Banks and Freeman, 2006). Çoğu AP hastasında hastalık hafif şiddetlidir, genellikle 3-5 gün içerisinde komplikasyon veya organ yetmezliği gelişmeden iyileşirler. Ancak hastaların %20’sinde lokal veya sistemik komplikasyonların geliştiği, organ yetmezliği veya mortalite ile sonuçlanabilen şiddetli AP gelişebilir. İnterstisyel pankreatit hastalarının mortalitesi nekrotizan pankreatite kıyasla daha düşüktür, bu hastalarda kronik pankreatit gelişme riski de daha düşüktür (Banks and Freeman, 2006).

Akut pankreatit sürecinde çeşitli lokal ve/veya sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Bunların arasında; Abdominal kompartman sendromu, asidoz, akut böbrek yetmezliği, ARDS, asit, bağırsak enfarktı, kronik pankreatit, DIC, ileus, gastrik varisler, mesenterik venöz tromboz, pankreas absesi, pankreasın arteriyel pseudo-anevrizması, pankreas nekrozu, pseudo-kist oluşumu, splenik venöz tromboz gibi hayatı tehdit eden durumlar yer alır.

AP lokal komplikasyonları içerisinde **sıvı birikimi**, **pankreas psödokisti**, akut nekrotik koleksiyon (**ANC**) ve walled-off nekrozu (**WON**) yer almaktadır. Akut peripankreatik sıvı birikimleri ve akut nekrotik koleksiyonlar hastalık başlangıcından 4 hafta içinde görülebilmeye rağmen, pankreatik psödokist ve WON sıklıkla 4 haftadan sonra görülür (Banks et al, 2013).

Akut pankreatik sıvı birikimi genellikle hastalığın erken evrelerinde görülür. Sıklıkla asemptomatiktir, sıvının sınırları belirgin değildir, drenaj gerektirmeden spontan şekilde geriler. Lenhart ve ark'ı (2008) tarafından yapılan çalışmada interstisyel pankreatiti olan hastaların çoğunda akut sıvı birikimlerinin 7-10 gün içerisinde gerilediği, hastaların sadece %6,8'inde 4 hafta süresince devam ettiği bildirilmiştir.

Pankreatik psödokistin belirgin bir inflamatuvar duvarı vardır, kapsüllü bir görünüme sahiptir, nekroz sıklıkla eşlik etmemektedir. Pankreatik psödokistler interstisyel ödematöz pankreatit başlangıcından 4 hafta sonra ortaya çıkar (Resim 1).

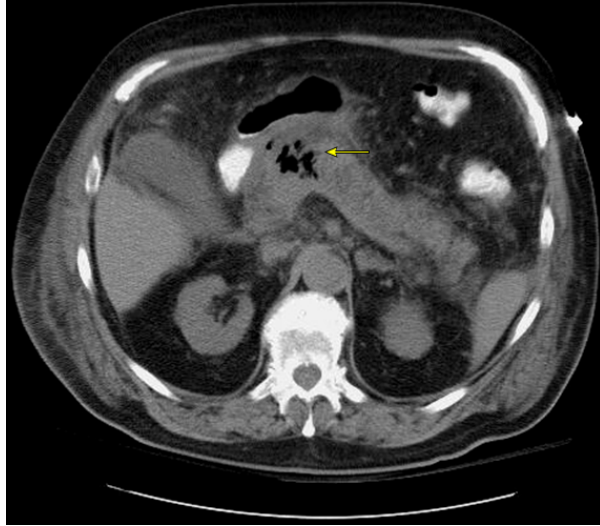


Resim 1. BT görüntüleme ile görülen masif psödokist

Akut pankreatit hastalarının %6-18.5'inde gelişmektedir. Kronik pankreatitte prevalansı %20-40'lara kadar çıkmaktadır. Alkolik kronik pankreatit hastalarında daha sık izlenmektedir (%70-78). Psödokist tanısında sıklıkla transabdominal USG ve BT

tercih edilmektedir. Spontan regresyon oranı %8-70 arasında bildirilmiştir. Tanı almasına kadar geçen süre ve kistin çapı regresyon oranını belirlemektedir. Spontan iyileşme oranı nedeniyle majör damarlara bası, klinik semptomlara neden olacak şekilde mide ve duodenuma baskı, safra kanalında stenoz, kist içinde enfeksiyon veya hemoraji, pankreatikoplevral fistül varlığında tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide sıklıkla drenaj yöntemleri tercih edilmektedir (Lerch et all, 2009).

Nekrotizan pankreatit pankreas ve peripankreatik dokuların nekrozuyla karakterizedir, meydana gelen nekroz ANC ve WON şeklindedir, akut nekrotik koleksiyonların belirgin bir duvarı yokken, WON iyi sınırlı bir duvara sahiptir. ANC ve WON başlangıçta sterildir, ancak hastalık sürecinde enfekte olabilir. Akut nekrotizan pankreatit hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni pankreatik enfeksiyonlardır. Pankreatik nekrozu olan hastaların yaklaşık üçte birinde enfekte nekroz gelişmektedir (Banks and Freeman, 2006). Nekroz büyüklüğü ile enfeksiyon arasında ilişki kurulamamıştır. Nekrotizan pankreatitin erken döneminde enfeksiyon gelişebilir, ancak sıklıkla 10 günden sonra görülür. Enfeksiyonların çoğu barsak kaynaklı organizmalardır (Beger et all, 1986). Enfekte nekrozlar özellikle BT görüntüleme gaz kabarcığı görünümü ile tanınmaktadır (Resim 2).



Resim 2. Enfekte nekrozun BT görüntüsü

Bir hafta-on günlük hospitalizasyona rağmen düzelmeyen, klinik durumunda bozulma olan, ateş ve WBC sayısında yükselme olan hastalarda enfekte nekrozdan şüphelenilmelidir. Tedavide pankreastaki nekrozun içine penetre olabilen

(karbapenem, kinolon, seftazidim vb.) antibiyotikler tercih edilmelidir (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013). Bu tedaviye yanıt alınmadığında pankreas nekrozunun debridmanı yapılabilir (nekrozotomi). Nekroz enfekte olmadığında antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Steril nekroz standart AP tedavisi haricinde tedavi gerektirmemektedir.

Splanknik ven trombozu hastalık şiddeti ve görüntüleme modalitelerine bağlı olarak AP hastalarının %1-24'ünde izlenmektedir. Pankreatitin etkin bir şekilde tedavi edilmesiyle tromboz spontan şekilde gerilemektedir. Pankreas nekrozlarına veya sıvı koleksiyonlarına kanama olasılığı nedeniyle antikoagülanlar kullanılmaktadır (Nadkarni et al, 2013).

Psödoanevrizma nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Açıklanamayan gastrointestinal kanama, hematokritte ani düşüş, pankreatik sıvı koleksiyonunun ani çoğalması durumunda psödoanevrizmadan şüphelenilmelidir (Barge and Lopera, 2012).

Abdominal kompartman sendromu yeni ortaya çıkan bir organ yetmezliğiyle birlikte abdominal basıncın 20 mmHg üzerine çıkmasıdır. Şiddetli AP vakalarında risk daha yüksektir (Radenkovic et al, 2010). Hastaların çoğu yoğun bakımda takip edilen ağır hastalardır, bu nedenle semptom izlenmeyebilir, fizik muayeneden karın gergindir, progresif oliguri ve ventilatör gereksiniminin artması ile karşılaşılabılır. Tedavide destek tedavisi ve dekompresyon uygulanmaktadır.

AP hastalarında altta yatan hastalık alevlenebilmektedir (koroner arter hastalığı, KOAH vb.). Alevlenmelerin tedavisine ek olarak, hastalar aynı zamanda etiyolojik açıdan da tedavi edilmelidir (alkol yoksunluğu, hiperglisemi, hipertrigliseridemi vb). AP hastalarında prediyabet ve diyabet gelişme riski artmıştır. Das ve ark'ı (2014) tarafından 2014 yılında yapılan bir meta-analizde 1102 AP hastasında 12 ay içerisinde %15 oranında dibayetes mellitus geliştiği bildirilmiştir.

2.6.8. Tedavi

2.6.8.1. Konservatif tedavi

AP barsak istirahati, hidrasyon ve ağrı kontrolü ile tedavi edilmektedir. Hafif pankreatit hastaları ayaktan tedavi edilebilmektedir, ancak çoğu hastada

hospitalizasyon gerekmektedir. Ayaktan takip edilen hastalarda, nutrisyon ve hidrasyon korunmalı, ağrı kontrolünde narkotikler tercih edilmelidir. Hospitalize hastalarda barsak istirahati ve sıvı resüsitasyonu tedavinin ana hatlarını oluşturmaktadır. Başlangıçta 20ml/kg ringer laktat solüsyonu veya normal salin 60-90 dakika boyunca verilmelidir. Sonrasında idrar çıkışını 0.5 ml/kg üzerinde tutmak için 48 saat boyunca 250-500 ml/saat hidrasyona devam edilmelidir. Üre seviyesi azalana kadar tedaviye devam edilmelidir. Sonrasında hasta oral sıvılara geçmelidir. Tedavinin ilk 48-72 saati içerisinde hastalar yakından takip edilmelidir. Kan basıncı, oksijen saturasyonu, idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Hipotansiyon, hipoksemi ve oliguri varlığında hastanın yoğun bakımda takibi daha yararlı olacaktır. Hastanın başvurusu sonrasında her 4-8 saatte bir fizik muayene tekrarlanmalıdır. Fizik muayenede karında rebound ve mental durum değişikliğine dikkat edilmelidir (Gest,2017; Booth et all, 2011).

Uzun süreli barsak istirahati gereken hastalarda parenteral nutrisyonel destek tercih edilmektedir. Ancak Marik ve ark'ı (2004) tarafından yapılan meta-analizde nazojejunal yolun tercih edilmesiyle enfeksiyon sıklığı, cerrahi müdahale oranı ve hastanede kalış süresinin kısaldığı bildirilmiştir. 2010 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde de benzer şekilde enteral nutrisyonun tercih edildiği hastalarda komplikasyon oranının azaldığı, daha az cerrahi müdahaleye gerek duyulduğu, ancak hastanede kalış süresinin değişmediği ifade edilmiştir (Lampel and Kern, 1977).

Nekrotik pankreatiti olan hastaların üçte birinde enfeksiyon gelişmektedir (Orabi et all, 2010). Bu hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi tartışmalıdır. Mazaki ve ark'ı (2006) tarafından yapılan meta-analizde antibiyotikle tedavisi olan hastalarla almayan hastaların mortalite açısından farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak Villatoro ve ark'ı (2010) tarafından yapılan çalışmada imipenem/cilastatin tedavisinin pankreatik enfeksiyonlarda anlamlı başarı sağladığı ifade edilmiştir. American Gastroenterological Association rehberleri profilaktik antibiyotik kullanımını pankreasın %30'undan fazlasında nekroz olan hastalarla sınırlandırmaktadır, ACG rehberleri profilaktik antibiyotik kullanımını ise ekstrapankreatik enfeksiyon varlığında önermektedir.

2.6.8.2. Cerrahi tedavi

Safra taşı ilişkili pankreatit hastalarında, başvuru sonrasında 48 saat içerisinde kolesistektomi yapılması, ağrı geçmesinden sonra kolesistektomi yapılmasına kıyasla hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Ek olarak, erken kolesistektomi cerrahiye sekonder gelişen komplikasyon sıklığını arttırmamaktadır. Ancak nekrotizan akut pankreatit hastalarında inflamasyon azalınca, sıvı birikimleri artışı duruncaya kadar kolesistektomi yapılmamalıdır. Safra taşı ilişkili pankreatit hastalarında, sfinkterotomi ve ERCP'nin mortalite ve komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (Flint and Windsor,2003). Ayup ve ark'ı (2004) tarafından yapılan bir çalışmada sadece şiddetli safra taşı pankreatiti olan hastalarda komplikasyonları azalttığı, hafif ve şiddetli safra taşı pankreatitinde mortalite üzerinde anlamlı olmayan bir azalma sağladığı ifade edilmiştir. ACG rehberleri ERCP kullanımını laboratuvar ve klinik olarak çözülmeyen biliyer obstrüksiyonla seyreden safra taşı pankreatiti ve akut kolanjit ile komplike olmuş akut pankreatit hastalarıyla sınırlandırmaktadır (Gest, 2017).

Asemptomatik sıvı birikimi olan hastalarda acil müdahale gerekmemektedir. Ancak inatçı sıvı birikimi veya enfekte nekrozu olan şiddetli AP hastalarında, BT rehberliğinde perkutan aspirasyon veya cerrahi debridman (nekrostomi) gerekmektedir (Bai et all, 2008). Sıvı birikimine Gram boyama yapılmalı, en uygun antibiyotiğe karar vermek amacıyla kültüre gönderilmelidir (Gest, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Akut pankreatit hastalarında şiddet, hastanede kalış süresi ve mortalite açısından HAPS skoru, EPIC skor ve PNI indeksinin etkinliğinin değerlendirilmesi

3.2. Etik kurul izni

Retrospektif klinik araştırma niteliğinde olan bu çalışma, 22.05.2017 tarihli ve 110 sayılı başvuruya binaen, 71522473/050.01.04/126 numaralı etik kurul onayı alınarak, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine, 01 Ocak 2016-31 Aralık 2016 tarihleri arasında, 18 yaş üstü karın ağrısı şikâyeti ile başvuran ve ilk defa Akut Pankreatit atağı geçirdiği saptanarak yatışı yapılan hastaların dosyalarının incelenmesi ile gerçekleştirildi.

3.3. Çalışmanın özellikleri

Çalışma retrospektif ve tanımlayıcı özelliktedir. Çalışma kapsamında hastaların demografik verileri (yaş ve cinsiyet), şikayet, fizik muayene bulguları, etiyoloji, hemogram sonuçları (WBC, Hemotokrit, Hemoglobin, Platelet, RDW, MPV, NLR, lenfosit sayısı ve PLR oranları), biyokimyasal analizleri (Glukoz, Böbrek Fonksiyon Testleri, Karaciğer Fonksiyon Testleri, Lipit Paneli, Total Protein, Albümin, Kalsiyum, Amilaz, Lipaz ve Koagulasyon testleri), C- Reatif Protein düzeyleri (CRP), görüntüleme tetkiklerine (Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans İnceleme) ait sonuçlar kayıt altına alındı. Hastaların yatış yapılan yer, yatış süreleri ve mortalite sürelerine ilave olarak Harmless Akut Pankreatit Skorları (HAPS), Tomografik Ekstra Pankreatik İnflamasyon Skorları (EPIC) ve Prognostik Nutriyon İndeksleri de (PNI) hesaplandı.

Akut Pankreatit tanısı için Atlanta Kriterleri temel alındı (Bollen ve ark, 2012).

Atlanta Kriterleri;

- Epigastrik bölgede ve/veya karnı kuşak tarzında saran ve/veya sırta yayılan ağrı
- Serum amilaz ve/veya lipaz seviyesi üst limitinin üç katı ya da daha fazla artmış olması
- Karakteristik görüntüleme bulgularının varlığı (USG, BT, MR)

Kriterlerinden ikisini karşılayan hastalar Akut Pankreatit tanısı konularak çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

Akut pankreatit tanısı almış ve 18 yaş ve üzeri olmak

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri: Travmatik pankreatit, pankreasla ilişkili geçirilmiş cerrahi öyküsü, kanser hastaları ve gebeler

İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier analizi kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında (GA) ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplanmasında ROC eğrileri tercih edildi. Veriler %95 GA'da eğri altında kalan alan (AUC) şeklinde ve görsel olarak ifade edildi. Korelasyon analizlerinde spearman ve pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0,60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0,70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0,75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Varyansların homojenliği Levene testi

ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Bonferonni testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi,  ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışma 01 Ocak 2016-31 Aralık 2016 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine başvuran ve AP tanısı koyulan 232 hastaya ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde hastaların genel özellikleri ve çalışmanın amaç kısmında belirtildiği şekli ile yapılan değerlendirmeler ayrı ayrı ele alınmıştır.

4.1. GENEL ÖZELLİKLER

4.1.1. Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikler:

Hastalara ait sosyo-demografik ve klinik özelliklere ilişkin değerlendirme sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir. Buna göre hastaların yaş ortalamaları 64 ± 17 yıl (median 65, 19-101) olduğu saptandı. Bu hastaların 146’sının (%62,9) kadın olduğu saptandı. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık başvuru şikâyetinin 199 (%85,8) hasta ile karın ağrısı olduğu, fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık bulgunun 198 (%85,3) hasta ile epigastrik hassasiyet olduğu ve etiyolojik açıdan incelendiğinde ise en sık görülen etiyolojik faktörün 187 (%80,6) hasta ile safra taşı olduğu belirlendi.

Tablo 8. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri

ÖZELLİK		(Ort ± SS)
Yaş (Yıl)		64.0 ± 17,0
		% (n)
Cinsiyet	Erkek	37.1 (86)
	Kadın	62.9 (146)
Başvuru Şikâyeti	Karın ağrısı	85.8 (199)
	Bulantı/kusma	8.2 (19)
	Göğüs ağrısı	3.0 (7)
	Dispne	2.2 (5)
	Diğer	0.9 (2)

Tablo 8. (devamı)

Bulgular	Epigastrik hassasiyet		85.3 (198)
	Yaygın abdominal hassasiyet		13.8 (32)
	Defans		0.9 (2)
	Rebound		0
	Rijidite		0
Etiyoloji	Safra taşı		80.6 (187)
	Hipertrigliseridemi		0.4 (1)
	Alkol		1.7 (4)
	Tümör		4.3 (10)
	Diğer		12.9 (30)

SS: Standart sapma

4.1.2. Laboratuvar Verileri:

Tam kan sayımı: Hastaların tam kan sayımı sonuçları Tablo 9’de sunulmuştur. Buna göre hastaların ortalama WBC (12.0 ± 4.6 K/uL) ve nötrofil sayılarının (9.6 ± 4.5 K/uL) standart laboratuvar değerlerinin üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 9. Hastalara ilişkin tam kan sayımı sonuçları

	Referans değerler	Ort \pm SS	Median	Min-max
WBC	4,6- 10,2 K/uL	12.0 \pm 4.6	11.5	3.7-30.0
Hbg	12,2- 18,1 g/dL	13.0 \pm 1.7	13.0	8.4-17.6
Htc	37,7- 53,7 %	39.6 \pm 5.2	39.9	25.0-54.3
Plt	142- 424 K/uL	240 \pm 111	229	113-1586
Nötrofil	2,0- 6,9 K/uL	9.6 \pm 4.5	9.0	2.2-26.8
Lenfosit	0,6- 3,4 K/uL	1.4 \pm 1.0	1.3	0.2-8.8
Monosit	0- 0,9 K/uL	0.6 \pm 0.3	0.6	0.0-2.1
Eozinofil	0,0- 0,7 K/uL	0.2 \pm 0.6	0.0	0.0-4.0
Bazofil	0- 0,2 K/uL	0.0 \pm 0.3	0.0	0.0-4.0

Biyokimya sonuçları: Hastaların biyokimya sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Hastaların biyokimyasal analiz sonuçlarına bakıldığında özellikle glukoz (147 ± 59 mg/dl), karaciğer fonksiyon testleri (AST: 307 ± 359 U/L, ALT: 240 ± 260 U/L, GGT: 302 ± 337 U/L, ALP: 180 ± 136 U/L, LDH: 407 ± 349 U/L), amilaz (1792 ± 1418 U/L) ve lipaz (3412 ± 3044 U/L) değerlerinde artış olduğu tespit edildi.

Tablo 10. Hastaların biyokimya sonuçları

	Referans değerler	Ort ± SS	Median	Min-max
Glukoz	74-106 mg/dL	147 ± 59	133	70-480
Üre	17-43 mg/dL	39.1 ± 20.5	35	12-210
Kreatinin	0,67-1,17 mg/dL	0.9 ± 0.4	0.8	0.3-5.0
GFR		82.3 ± 24.7	89	8-137
Na	136-146 mmol/L	138 ± 4.1	139	104-148
K	3,5-5,1 mmol/L	4.1 ± 0.4	4.1	2.9-5.5
AST	0-50 U/L	307 ± 359	198	12-3530
ALT	0-50 U/L	240 ± 260	172	7-2215
DeRitis Oranı		1.4 ± 0.9	1.3	0.2-10.4
GGT	0-55 U/L	302 ± 337	225	9-2748
ALP	30-120 U/L	180 ± 136	145	42-868
LDH	0-248 U/L	407 ± 349	308	125-3759
T. Kolesterol	0-200 mg/dL	183 ± 51	187	12-394
Trigliserid	0-200 mg/dL	102 ± 87	86	17-977
HDL	>60 mg/dL	46.9 ± 13.4	46	13-113
T. Bilirubin	0,2-1,2 mg/dL	2.1 ± 1.9	1.5	0.2-11.6
D. Bilirubin	0,00-0,20 mg/dL	1.1 ± 1.2	0.6	0.0-6.2
İ. Bilirubin		1.0 ± 0.8	0.8	0.1-6.8
T. Protein	6,6-8,3 g/dL	6.25 ± 0,6	6.2	4.7-8,5
Albumin	3,5-5,2 g/dL	3.6 ± 0.4	3.6	2.1-4.7
Albumin/Globulin oranı		1.4 ± 0.3	1.3	0.0-2.5
Ca	8,8 - 10,6 mg/dL	9.1 ± 0.7	9.2	3.2-11.0
Amilaz	0-100 U/L	1792 ± 1418	1404	383-10290
Lipaz	0-67 U/L	3412 ± 3044	2283	44-19050

Koagulasyon parametreleri: Hastaların koagulasyon parametrelerine ait sonuçlar tablo 11’de sunulmuştur. Koagulasyon parametrelerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmadı.

Tablo 11. Hastaların koagulasyon sonuçları

	Referans değerler	Ort ± SS	Median	Min-max
PT	11,5-15,5 sn	12.5 ± 2.9	12.1	9.2-33.0
PTT	20-36 sn	26.0 ± 6.4	25.6	0.9-58.6
INR	0,80-1,20	1.1 ± 0.2	1.06	0.8-2.8

İnflamasyon belirteçleri: Hastaların ortalama CRP değeri 38,9 mg/dL, median 17 ve min-max değeri 1-401'di. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ise ortalama laboratuvar değerlerinin üst sınırına yakındı (%11,6-16,5) ve bazı hastalarda ise iki katına yakın artışların olduğu gözlemlendi.

Hastaların diğer inflamasyon belirteçlerine ilişkin oran ve değerler tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların inflamasyon belirteçlerine ilişkin oran ve değerleri

	Ort ± SS	Median	Min-max
Lenfosit/monosit oranı	2.8 ± 2.4	2.3	0.3-18.1
Eozinofil/monosit oranı	0.6 ± 0.4	0.1	0.0-73.6
Platelet/monosit oranı	527 ± 545	379	124-4166
Nötrofil/lenfosit oranı	10.1 ± 9.3	6.9	0.8-62.4
Platelet/lenfosit oranı	228 ± 177	177	23-1762
Eozinofil/bazofil oranı	7.0 ± 40.4	1.1	0-589
MPV	7.8 ± 1.5	7.5	5.5-17.9
RDW	15.9 ± 2.0	15.6	6.7-28.2
CRP	38.9 ± 52.4	17.0	1-401

Şiddet Skorları:

HAPS skoruna ilişkin veriler: Hastalara ait HAPS skoruna ilişkin dağılım ve elde edilen puanlara ilişkin veriler tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. HAPS skoruna ilişkin dağılım ve elde edilen puanlara ilişkin veriler

Alt Skor	n	Özellik	(n)	%
Rebound	232	Yok	232	100
		Var	0	0
Kreatinin	232	≤ 2 mg/dl	225	97
		> 2 mg/dl	7	3
Hematokrit	232	Normal	124	53.4
		Artmış	108	46.6
Toplam Skor	232	0	117	50.4
		1	113	48.7
		2	2	0.9

Hastaların hiçbirinde peritonit göstergesi olan reboundun olmadığı, kreatinin düzeylerinin hastaların yalnızca 7'sinde (%3) 2 mg/dl'nin üzerinde yer aldığı ve hematokrit seviyelerinin ise 108 (%46,6) hastada normal düzeyin üzerinde olduğu saptandı. Elde edilen verilerden hesaplanan HAPS skorlarının 117 (%50,4) hastada sıfır, 113 (%48,7) hastada bir ve yalnızca iki hastada ise iki olduğu saptandı.

Hastalar HAPS skoruna pozitif (+) ve negatif (-) olarak ikiye ayrılarak yapılan değerlendirmeye ilişkin veriler tablo 14'te gösterilmiştir. Buna HAPS (+) olan hastalardaki WBC (p=0.006), Nötrofil (p=0.017), Hb (p<0.001) ve Hct seviyelerininin (p<0.001), HAPS (-) olan hastalardan daha düşük olduğu buna karşın diğer parametrelerde ise herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı izlendi.

Tablo 14. HAPS (+) ve HAPS (-) hastaların sosyo-demografik özellikleri ve tam kan sayımı sonuçları

		HAPS (+) N=117	HAPS (-) N=115	p
Yaş		66 (64.6 ± 18.0)	64 (63.3 ± 16.0)	0.398
Cinsiyet*	Erkek	32.5 (38)	41.7 (48)	0.144
	Kadın	67.5 (79)	58.3 (67)	
WBC		10.3 (11.3 ± 4.7)	12.7 (12.7 ± 4.4)	0.006
Hb		12.0 (11.9 ± 1.2)	14.0 (14.2 ± 1.3)	<0.001
Htc		36.1 (35.9 ± 3.5)	43.1 (43.4 ± 4.0)	<0.001
PLT		234 (253 ± 144)	226 (227 ± 57)	0.184
RDW		15.5 (16.0 ± 2.5)	15.6 (15.7 ± 1.4)	0.736
MPV		7.4 (7.8 ± 1.7)	7.7 (7.9 ± 1.2)	0.245
Nötrofil		8.1 (9.1 ± 4.8)	9.8 (10.2 ± 4.2)	0.017
Lenfosit		1.2 (1.3 ± 0.8)	1.3 (1.5 ± 1.1)	0.255
Monosit		0.5 (0.6 ± 0.3)	0.6 (0.6 ± 0.3)	0.224
Eozinofil		0.0 (0.2 ± 0.5)	0.0 (0.2 ± 0.6)	0.250
Bazofil		0.0 (0.0 ± 0.3)	0.0 (0.0 ± 0.2)	0.256
Lenfosit/monosit		2.3 (2.7 ± 2.2)	2.3 (3.0 ± 2.5)	0.460
Eozinofil/monosit		0.1 (0.3 ± 0.8)	0.1 (0.9 ± 6.8)	0.415
Platelet/monosit		391 (546 ± 594)	356 (509 ± 492)	0.129
Nötrofil/lenfosit		6.4 (9.9 ± 9.8)	7.6 (10.2 ± 8.9)	0.611
Platelet/lenfosit		194 (244 ± 199)	164 (211 ± 152)	0.069
Eozinofil/bazofil		1.0 (5.6 ± 16.7)	1.3 (8.5 ± 54.9)	0.456

Biyokimyasal yönden yapılan analiz sonuçlarına göre ise HAPS (+) olan hastalarda glukoz (p=0.022) ve trigliserid (p=0.045) seviyelerininin HAPS (-) olan hastalardan

daha düşük olduğu, buna karşın diğer parametrelerde ise herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı izlendi (Tablo 15).

Tablo 15. HAPS (+) ve HAPS (-) hastaların biyokimyasal analiz sonuçları

	HAPS (+) N=117	HAPS (-) N=115	p
Glukoz	127 (140 ± 57)	141 (155 ± 59)	0.022
Üre	36.0 (39.6 ± 17.9)	34.0 (38.6 ± 22.9)	0.372
Kreatinin	0.8 (0.8 ± 0.3)	0.8 (1.0 ± 0.6)	0.264
GFR	89.0 (84.2 ± 24.4)	89.0 (80.4 ± 25.0)	0.394
Na	139 (137 ± 4)	139 (138 ± 3)	0.180
K	4.1 (4.1 ± 0.4)	4.1 (4.1 ± 0.4)	0.566
AST	207 (334 ± 333)	179 (279 ± 382)	0.168
ALT	186 (249 ± 236)	146 (231 ± 283)	0.283
DeRitis Oranı	1.3 (1.4 ± 0.7)	1.3 (1.4 ± 1.0)	0.320
GGT	216 (298 ± 356)	230 (306 ± 317)	0.607
ALP	157 (198 ± 155)	134 (161 ± 110)	0.063
LDH	313 (434 ± 422)	306 (382 ± 260)	0.553
T. Kolesterol	185 (177 ± 51)	190 (189 ± 51)	0.266
Trigliserid	79 (88 ± 48)	90 (116 ± 113)	0.045
HDL	47 (48 ± 13)	44 (45 ± 13)	0.221
T. Bilirubin	1.6 (2.1 ± 1.9)	1.5 (2.1 ± 1.9)	0.977
D. Bilirubin	0.6 (1.1 ± 1.2)	0.5 (1.1 ± 1.1)	0.639
İ. Bilirubin	0.7 (0.9 ± 0.7)	0.8 (1.0 ± 0.9)	0.426
T. Protein	6.2 (6.1 ± 0.5)	6.3 (6.9 ± 5.9)	0.191
Albumin	3.6 (3.5 ± 0.4)	3.7 (3.6 ± 0.4)	0.081
Albumin/Globulin oranı	1.3 (1.4 ± 0.3)	1.3 (1.3 ± 0.3)	0.828
Ca	9.1 (9.0 ± 0.5)	9.3 (9.2 ± 0.5)	0.055
Amilaz	1247 (1649 ± 1240)	1556 (1938 ± 1570)	0.123
Lipaz	2033 (2907 ± 2454)	2455 (3916 ± 3474)	0.054
PT	11.8 (12.2 ± 2.7)	12.4 (12.9 ± 3.0)	0.123
PTT	26.0 (25.8 ± 6.8)	25.3 (26.2 ± 5.9)	0.607
INR	1.0 (2.0 ± 5.1)	1.0 (1.4 ± 3.3)	0.213
CRP	14.2 (37.4 ± 47.2)	18.0 (40.5 ± 57.4)	0.357

HAPS skorlarına göre hastaların klinik sonuçları ise tablo 16’da gösterilmiştir. Buna göre HAPS (-)’liğinin HAPS (+)’liğine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamasına karşın, mortalite ile daha yakından ilişkili olduğu ve HAPS (+) hastaların %7’sinin kaybedildiği belirlendi (p=0.374). HAPS (+) hastaların yoğun bakım ihtiyacının daha az olduğu ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,064). İlk başvuruları anında ve 90 günlük süreçte tekrar yatışı yapılanlar dikkate alındığında her ikisinde de HAPS (-) gruptakilerde bu sürenin fazla

olduğu belirlendi. Özellikle ilk başvuru sonrası yapılan yatışlarda HAPS (-) hastalarda bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (p=0.010).

Tablo 16. HAPS (+) ve HAPS (-) hastaların klinik sonlanımı

	HAPS (+) n (117)	HAPS (-) n (115)	p
Mortalite n (%)	5 (4,3)	8 (7,0)	0.374
YB ihtiyacı n (%)	4 (1,7)	6 (2,6)	0,064
	cc/saat	cc/saat	
Sıvı replasman hızı	187 ± 98	175 ± 93	0.381
Total sıvı replasmanı	860 ± 422	870 ± 407	0.860
	zaman	zaman	
Acil serviste kalış süresi (saat)	5.1 ± 2.3	5.6 ± 2.4	0.155
İlk başvurusunda yatış süresi (gün)	3.7 ± 2.4	4.9 ± 4.2	0.010
Üç ay içerisindeki toplam yatış süresi (gün)	4.8 ± 3.3	6.4 ± 8.8	0.060

EPIC Skora ilişkin veriler: Hastalara ait EPIC skoruna ilişkin dağılım ve elde edilen puanlara ilişkin veriler tablo 17’de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 22 (%10,2) hastada tek taraflı, 24 (%11,2) hastada bilateral ve toplamda ise 46 (%21,3) hastada plevral efüzyonun olduğu görüldü. Hastaların 26’sında (%12) tek bölgede, 19’unda (%8,8) iki veya daha fazla bölgede ve toplamda ise 45 (%20,8) hastada asitin olduğu saptandı. Çalışmamızda 14 (%6,5) hastada tek taraflı, 4 (%1,9) hastada bilateral ve toplamda ise 18 (%8,4) hastada retroperitoneal inflamasyonun olduğu, 93 (%43,1) hastada ise mezenterik inflamasyonun olduğu saptandı. Hastaların toplamdaki EPIC skorlarının ise ortalama $1,1 \pm 1,5$ gibi yüksek olmayan bir değerde olduğu belirlendi.

Tablo 17. EPIC skoruna ilişkin dağılım ve elde edilen puanlara ilişkin veriler

Alt Skor	n	Özellik	n (%)
Plevral efüzyon	216	Yok	170 (78.7)
		Tek taraflı	22 (10.2)
		Bilateral	24 (11.1)
Asit	216	Asit yok	171 (79.2)
		Tek bölge	26(12.0)
		İki veya daha fazla bölgede	19 (8.8)
Retroperitoneal İnf.	216	Yok	198 (91.7)
		Tek taraflı	14 (6.5)
		Bilateral	4 (1.9)
Mezenterik İnf.	216	Yok	123 (56.9)
		Var	93 (43.1)
Toplam (Ort ± SS)	216		1.1 ± 1,5

EPIC skoruna göre hastaların dağılımı ve şiddet grupları tablo 18’de gösterilmiştir.

Hastaların büyük çoğunluğunun 188 (%87) EPIC skoruna göre hafif şiddet grubunda olduğu, 14 (6,5) hastanın ise şiddetli grupta yer aldığı saptandı.

Tablo 18. EPIC skoruna göre hasta dağılımı ve şiddet grupları

EPIC Skor Puan Dağılımı															
0		1		2		3		4		5		6		7	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
100	46,3	61	28,2	27	12,5	8	3,7	6	2,8	9	4,2	4	1,9	1	0,5
Gruplandırılmış EPIC Skor Puan Dağılımları															
Şiddet Grubu		Gruplar		Organ Yetmezliği		n		%							
Hafif		(0-2)		Yok		188		87							
Orta		(3-4)		Geçici		14		6,5							
Şiddetli		(5-7)		Persistan		14		6,5							

PNI indeksine ilişkin veriler: Hastaların PNI yönünden yapılan değerlendirmelerinde ortalama değer 43.7±7,0 düzeyinde olduğu, PNI ≥ %45 ve PNI <%45 olacak şekilde incelendiğinde ise; 99 (%43) hastanın PNI ≥ %45 olduğu, 131 (%57) hastanın ise PNI <%45 olduğu saptandı. Elde edilen bu sonuç bize hastalarımız büyük çoğunluğunda PNI yönünden iyi durumda olmadıklarını gösterdi (Tablo 19).

Tablo 19. PNI skorları ve dağılımı

	n (%)	Ort ± SS	Min-Max
PNI skoru	230 (100)	43.7 ± 7.0	26,90- 85
PNI ≥ %45	99 (43)		
PNI <%45	131 (57)		

n=sayı

4.1.4. Görüntüleme Bulguları:

Görüntüleme kapsamında hastaların 219 (%94,4)’üne USG, 120 (%51,7)’sine MRG ve 216 (%93,10)’una BT çekildi. En fazla kullanılan görüntüleme yöntemleri USG ve BT’idi. Ayrıca, USG ve BT’nin pankreatit tanısını koymada MRG’den daha başarılı oldukları belirlendi. USG ile 188 (%85,8) hastaya, MRG ile 91 (%75,8) hastaya ve BT ile 190 (%88) hastaya AP tanısının konulduğu saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Pankreatit tanısında görüntüleme yöntemleri ve bulguları

	n	Pankreatit tanısı (+)	Pankreatit tanısı (-)
		n (%)	n (%)
USG	219	188 (85.8)	31 (14.2)
MR	120	91 (75.8)	29 (24.2)
BT	216	190 (88.0)	26 (12.0)

n: görüntüleme yapılan hasta sayısı

Toplam 109 hastaya her üç görüntüleme tetkikinin de istendiği gözlemlendi. BT referans yöntem olarak kabul edildiğinde USG ve MR'ın pankreatit tanısındaki değerine ilişkin veriler tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. BT referans yöntem olarak kabul edildiğinde USG ve MR'ın pankreatit tanısındaki değeri

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	Doğruluk
USG	89.7	63.6	95.6	41.1	87.1
MR	80.6	63.6	95.1	26.9	80.7

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

Buna göre USG'nin pankreatit tanısında %89,7 sensitivite, %63,6 spesifite, %95,6 PPD, %41,1 NPD ve %87,1 doğruluğa sahip olduğu, buna karşın MR görüntülemenin %80,6 sensitivite, %63,6 spesifite, %95,1 PPD, %26,9 NPD ve %80,7 doğruluğa sahip olduğu tespit edildi (Tablo 21). Bu sonuçlara göre USG'nin akut pankreatitte sensitivite, PPD ve NPD yönünden MR'dan daha etkin bir yöntem olduğu gözlemlendi.

4.2. KLİNİK GİDİŞAT VE SONLANIMA DAİR VERİLER

Hastaların klinik gidişat ve sonlanımlarına ilişkin sonuçlar Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Hastaların acil servisten yatış süreleri, hastaneden taburculuk ve mortalitelerine ilişkin bilgiler

	n	%	Ort	Std	Median	Min-max
Acil serviste müşahede süreleri (saat)	230		5,3	2,4	5	1-14
Acilde sıvı tedavi (cc/saat)	230		181	96	162	19-500
Yatış yeri	Servis	229	98,7			
	Yoğun bakım	3	1,3			

Tablo 22. (devamı)

	1	162	70,1				
90 günlük süreçte tekrarlayan acil servis başvurusu sonrası yatış sayısı (Atak sayısı)	2	56	24,2				
	3	12	5,2				
	4	1	0,4				
	0-7	210	90,5				
Taburculuk süresi (gün)	≥ 8	22	9,5				
		10	4,3				
90 günlük süreçte yoğun bakım tedavisi alan hasta sayısı							
Mortalite zamanı	0-7 gün	3	1,3				
	0-90 gün	13	5,6				

Hastaların acil serviste ortalama müşahade sürelerinin $5,3 \pm 2,4$ saat (median 5, min:1-max:14) olduğu, ortalama 181 ± 96 cc/saat (median 162 cc/saat, min:19-max:500 cc/saat) hızında mayi aldıkları saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunun 229 (%98,7) hasta ile servis takibine alındığı yalnızca 3 (%1,3) hastanın yoğun bakıma yatırıldığı gözlemlendi. Taburculuk sonrası acil servise yeniden başvuru ve yeniden yatışı yapılan hastaların sayısının ise 69 (%29,8) olduğu tespit edildi. Yatış yapılan hastalardan 210 (%90,5) tanesinin yedi günden kısa sürede taburcu edildiği saptandı.

Sağ kalım ve mortaliteye ilişkin elde edilen sonuçlar tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Doksan günlük mortalite üzerinde etkili değişkenler: Demografik özellikler ve tam kan sayımı

		Kayıbedilenler (n=13)	Sağ kalanlar (n=219)	p
Yaş		77 (69.0 ± 19.1)	65 (63.7 ± 16.8)	0.177
Cinsiyet*	Erkek	69.2 (9)	35.2 (77)	0.013
	Kadın	30.8 (4)	64.8 (142)	
WBC		18.6 (17.9 ± 4.7)	11.2 (11.6 ± 4.4)	<0.001
Hb		13.8 (13.3 ± 2.6)	13.0 (13.0 ± 1.6)	0.726
Htc		37.8 (41.0 ± 8.4)	39.9 (39.6 ± 5.0)	0.746
PLT		237 (249 ± 90)	228 (240 ± 112)	0.608
RDW		16.7 (17.1 ± 3.4)	15.5 (15.8 ± 1.9)	0.014
MPV		8.2 (8.4 ± 1.7)	7.5 (7.8 ± 1.5)	0.260
Nötrofil		15.3 (15.6 ± 4.0)	8.5 (9.3 ± 4.3)	<0.001
Lenfosit		1.2 (1.3 ± 1.3)	1.3 (1.4 ± 0.9)	0.192

Tablo 23. (devamı)

Monosit	0.5 (0.6 ± 0.4)	0.6 (0.6 ± 0.3)	0.914
Eozinofil	0.0 (0.5 ± 1.6)	0.0 (0.2 ± 0.5)	0.079
Bazofil	0.0 (0.0 ± 0.0)	0.0 (0.0 ± 0.3)	0.320
Lenfosit/monosit	1.7 (3.4 ± 3.7)	2.3 (2.8 ± 2.3)	0.862
Eozinofil/monosit	0.0 (5.8 ± 20.3)	0.1 (0.3 ± 0.8)	0.170
Platelet/monosit	525 (928 ± 1137)	378 (504 ± 483)	0.472
Nötrofil/lenfosit	16.2 (21.5 ± 16.8)	6.7 (9.4 ± 8.3)	0.001
Platelet/lenfosit	272 (329 ± 230)	176 (221 ± 172)	0.087
Eozinofil/bazofil	1.0 (47 ± 162)	1.2 (4.7 ± 13.0)	0.279

Veriler median (Ort ± SS) şeklinde ifade edildi. Mann Whitney U testi, Ki-kare testi

* Veriler % (n) ekinde ifade edildi.

Kaybedilen hastalarla sağ kalanlar arasında anlamlı bir yaş farkı yoktu ($p=0.177$). Kaybedilen hastalarda erkek cinsiyet sağ kalanlardan daha sıklıkla (%69,2 & %35,2 $p=0.013$). Kaybedilen hastaların Tam Kan Sayımında WBC ($p<0.001$), RDW ($p=0.014$), Nötrofil ($p<0.001$), Nötrofil /Lenfosit oranı ($p<0.001$) sağ kalanlardan daha yüksekti. Diğer parametreler açısından, kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 23).

Kaybedilen hastaların biyokimya parametrelerinden glukoz ($p=0.003$), üre ($p<0.001$), kreatinin ($p<0.001$), K ($p=0.011$) ve LDH seviyeleri ($p=0.019$) sağ kalan hastalardan daha yüksek; GFR ($p=0.002$) seviyesi daha düşüktü. Ayrıca kaybedilen hastaların HDL ($p=0,022$) T. Protein ($p=0.006$), Albumin ($p<0.001$), albümin/globülin oranı ($p=0.017$) daha düşük; PT($p=0.022$) ve CRP ($p=0.011$) seviyesi daha yüksekti. Diğer parametreler açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 24).

Tablo 24. Doksan günlük mortalite üzerinde etkili değişkenler: Biyokimya sonuçları

	Kaybedilenler (n=13)	Sağkalanlar (n=219)	p
Glukoz	206 (226 ± 111)	132 (143 ± 51)	0.003
Üre	58.0 (62.0 ± 16.7)	33.8 (37.8 ± 19.9)	<0.001
Kreatinin	1.2 (1.5 ± 0.9)	0.8 (0.9 ± 0.4)	<0.001
GFR	56.2 (58.0 ± 28.4)	90.0 (83.8 ± 23.8)	0.002
Na	136 (133 ± 10)	139 (138 ± 3)	0.135
K	4.5 (4.4 ± 0.4)	4.0 (4.1 ± 0.4)	0.011
AST	137 (179 ± 226)	203 (314 ± 364)	0.142

Tablo 24. (devamı)

ALT	76 (104 ± 95)	186 (248 ± 264)	0.053
DeRitis Oranı	1.6 (1.7 ± 0.9)	1.3 (1.4 ± 0.9)	0.178
GGT	190 (242 ± 241)	230 (305 ± 342)	0.554
ALP	151 (202 ± 141)	145 (179 ± 136)	0.249
LDH	408 (716 ± 969)	306 (388 ± 261)	0.019
T. Kolesterol	167 (168 ± 56)	187 (184 ± 51)	0.400
Trigliserid	105 (110 ± 50)	84 (101 ± 89)	0.274
HDL	39 (37 ± 10)	46 (47 ± 13)	0.022
T. Bilirubin	2.4 (2.4 ± 1.7)	1.5 (2.1 ± 1.9)	0.280
D. Bilirubin	1.1 (1.4 ± 1.2)	0.6 (1.1 ± 1.2)	0.097
İ. Bilirubin	0.9 (0.9 ± 0.6)	0.8 (1.0 ± 0.8)	0.632
T. Protein	5.6 (5.8 ± 0.7)	6.3 (6.6 ± 4.4)	0.006
Albumin	3.0 (3.0 ± 0.5)	3.6 (3.6 ± 0.4)	<0.001
Albumin/Globulin oranı	1.1 (1.2 ± 0.2)	1.4 (1.4 ± 0.3)	0.017
Ca	8.9 (8.9 ± 0.9)	9.2 (9.1 ± 0.6)	0.364
Amilaz	1131 (1445 ± 1379)	1416 (1813 ± 1420)	0.192
Lipaz	1875 (2714 ± 2229)	2341 (3451 ± 3082)	0.461
PT	13.7 (16.0 ± 5.8)	12.1 (12.3 ± 2.5)	0.022
PTT	25.8 (28.3 ± 14.1)	25.6 (25.9 ± 5.7)	0.628
INR	1.2 (3.5 ± 7.4)	1.0 (1.6 ± 4.1)	0.290
CRP	50.7 (96.8 ± 116)	15.0 (35.8 ± 45.1)	0.011
İdrar dansitesi	1025 (1024 ± 8.2)	1020 (1023 ± 13.6)	0.481

*Mann Whitney U testi

Sağ kalım üzerinde etkisi olan faktörler tablo 25’te gösterilmiştir.

Erkek hastaların ortalama sağ kalım süresi $83.3 \pm 2,2$ gün, kadın hastaların ortalama sağ kalım süresi 88.4 ± 0.8 gündü. Erkek hastalarda sağ kalım daha kısaydı ($p=0.013$). PNI ≥ 45 olan hastalarda sağ kalım süresi $88.8 \pm 0,8$ gün, PNI <45 olan hastalarda 84.7 ± 1.6 gündü. PNI skoru yüksek olanlarda sağ kalım süresi daha uzundu ($p=0.038$). EPIC skoruna göre, organ yetmezliği olmayanlarda sağ kalım $88.5 \pm 0,6$ gün, geçici organ yetmezliği olanlarda $74.0 \pm 8,3$ gün, kalıcı organ yetmezliği olanlarda 69.0 ± 8.9 gündü. EPIC skurun şiddeti arttıkça sağ kalım süreleri kısalıyordu ($p<0.001$). HAPS skoru 2 olanların sağ kalım süresi HAPS skoru 0 veya 1 olanlardan daha kısaydı ($p<0.001$) ancak HAPS skoru (+) ve (-) olanlar arasında ise sağ kalım açısından farklılık izlenmedi ($p=0,375$). NLR skoru yüksek ve düşük olanlar arasındaki sağ kalım açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.051$). NLR + PNI skoru arttıkça sağ kalımın kısaldığı görüldü ($p=0.031$). Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda sağ kalım süresi yoğun bakım ihtiyacı olmayanlardan daha kısaydı ($p<0.001$). Bir haftadan kısa süre yatmış ve bir haftadan fazla yatmış hastalar arasında sağ kalım açısından farklılık izlenmedi ($p=0.462$).

Tablo 25. Sağ kalım üzerinde etkisi olan faktörlerin analizi

		Sağ kalım	Standart hata	%95 GA		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Cinsiyet	Erkek	83.3	2.218	79.0	87.7	0.013
	Kadın	88.4	0.821	86.8	90.0	
PNI	≥45	88.8	0.815	87.2	90.4	0.038
	<45	84.7	1.614	81.5	87.9	
Organ yetmezliği (EPIC Skor: 0-2, 3-4, 5-7)	Yok	88.5	0.666	87.2	89.8	<0.001
	Geçici	74.0	8.327	57.7	90.3	
	Kalıcı	69.0	8.910	51.6	86.5	
HAPS Skoru	0	87.4	1.179	85.1	89.7	
	1	86.7	1.386	83.9	89.4	
	2	26.5	25.500	0	76.4	<0.001
HAPS Skoru	(+)	87.4	1.179	85.1	89.7	0.375
	(-)	85.6	1.578	82.5	88.7	
NLR	< 4.7	89.4	0.503	88.5	90.4	0.051
	≥ 4.7	85.1	1.421	82.3	87.9	
NLR + PNI Skoru	0	89.3	0.639	88.1	90.6	0.031
	1	88.7	1.210	86.4	91.1	
	2	83.9	1.843	80.3	87.5	
Yoğun bakım ihtiyacı	(-)	87.1	0.897	85.4	88.9	<0.001
	(+)	41.0	20.171	1.4	80.5	
**ilk başvuruda yatış gün sayısı	>7	84.4	3.786	76.9	91.8	0.462
	≤7	86.7	1.012	84.8	88.7	

*Kaplan Meier, Long Rank Testi ** Bir hafta içinde taburculuk ya da daha fazla yatış süresi

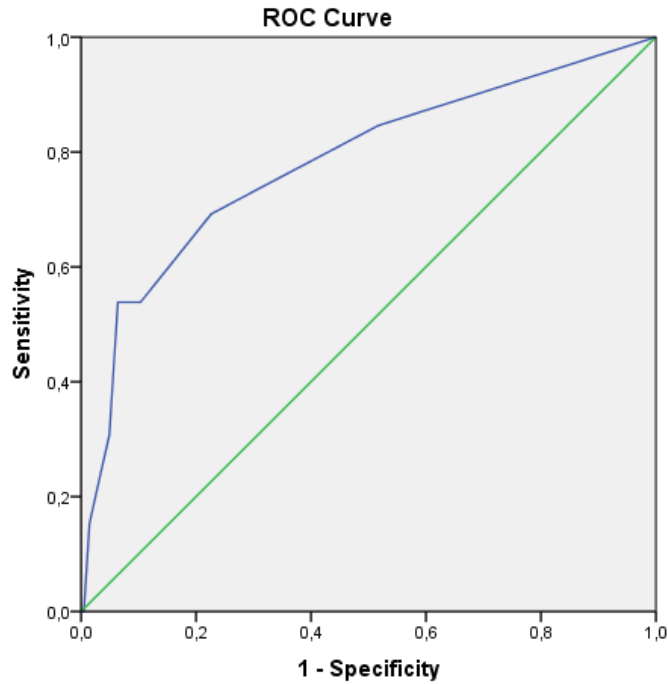
Kaybedilen hastaların ortalama EPIC skoru 3.0 ± 2.1 , sağ kalanların ortalama EPIC skoru 0.9 ± 1.3 'tü. Kaybedilen hastaların EPIC skoru sağ kalanlardan daha yüksekti ($p<0.001$). Kaybedilen hastaların acil serviste ilk başvuruları sırasında kalış süresi sağ kalanlardan daha yüksekti (6.5 ± 1.2 & 5.3 ± 2.4 , $p=0.015$). Ancak kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında acil servisteki sıvı replasman hızı ($p=0.954$), total sıvı replasmanı ($p=0.954$), ilk başvuru sırasındaki yatış süresi ($p=0.399$), üç ay içerisindeki toplam yatış süresi ($p=0.788$), üç ay içerisinde tekrar acil servise başvuru sayısı ($p=0.517$) açısından farklılık olmadığı görüldü (Tablo 26).

Tablo 26. Doksan günlük mortalite üzerinde etkisi olan faktörler

	Kaybedilen	Sağkalan	p
EPIC	3.0 ± 2.1	0.9 ± 1.3	<0.001
Sıvı replasman hızı (cc/saat)	150 ± 97	183 ± 95	0.137
Total sıvı replasmanı (cc)	957 ± 641	859 ± 397	0.954
Acil serviste kalış süresi (saat)	6.5 ± 1.2	5.3 ± 2.4	0.015
İlk başvurusunda yatış süresi (gün)	5.1 ± 4.1	4.2 ± 3.5	0.399
Üç ay içerisindeki toplam yatış süresi (gün)	6.1 ± 6.2	5.6 ± 6.7	0.788
Üç ay içerisinde tekrar acil servis başvurusu	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.6	0.517

*Mann Whitney U testi

ROC analizinde, EPIC skoru 1.5 eşik değerinin %69 sensitivite, %77 spesifite ile 3 aylık mortalite üzerinde belirleyici olduğu görüldü (AUC=0.781, %95 GA 0.633-0.929).



Şekil 1. EPIC skorunun 3 aylık mortalite üzerindeki etkisinin ROC analizi

PNI 'nın doksan günlük mortalite ile ilişkisi tablo 27'de gösterilmiştir. Kaybedilen hastaların ortalama PNI skorları 37.7 ± 8.3 (median 37.4, 26.9-57.5 aralığında), sağ

kalan hastaların 44.1 ± 6.8 'di (median 43.9, 28.5-85 aralığında). Kaybedilen hastaların PNI skorları, sağ kalanlardan daha düşüktü ($p=0.002$).

Tablo 27. PNI 'nın doksan günlük mortalite ile ilişkisi

		Ort	Std	Median	Min-max	p
PNI	Kaybedilen	37.7	8.3	37.4	26.9-57.5	0.002
	Sağ kalan	44.1	6.8	43.9	28.5-85	

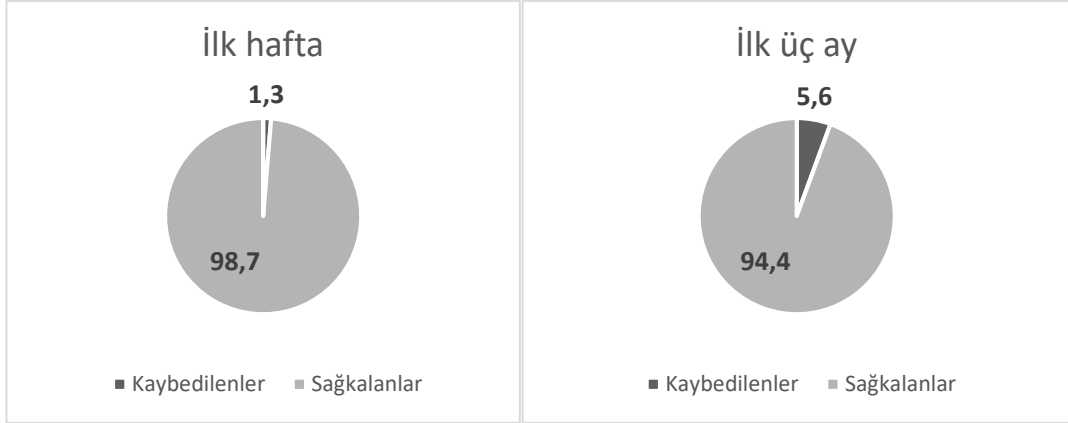
4.3. MORTALİTE ve ŞİDDET SKORLARININ ANALİZİ

Tablo 28'de HAPS, PNI, EPIC skorların görüntüleme bulguları ile korelasyonu gösterilmiştir. Görüntüleme raporu tanısal olmayıp normal sınırlarda olarak raporlandığında 'negatif', AP tanısı dahil herhangi bir patoloji tespitinde ise 'pozitif' olarak kabul edilmiştir. Buna göre HAPS skorun BT, USG, MRG ile; PNI'nin BT, USG ve MRG ile ve EPIC skorun USG ve MRG ile görüntüleme bulgularının tanısalılığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 28. HAPS, PNI, EPIC skorların görüntüleme bulguları ile korelasyonu

		HAPS			PNI (cutoff:38)			PNI (Cutoff:45)			EPIC		
		Pozitif	Negatif	p	<38	≥38	p	<45	≥45	p	<4	≥4	p
BT	Pozitif	96	94	0,292	44	145	0,200	107	82	0,954			
	Negatif	16	10		3	22		14	11				
MRG	Pozitif	45	46	0,664	21	70	0,855	50	41	0,838	74	10	0,059
	Negatif	13	16		6	22		16	12		26	0	
USG	Pozitif	97	91	0,507	44	143	0,361	103	84	0,519	159	17	0,073
	Negatif	14	17		5	26		19	12		28	0	

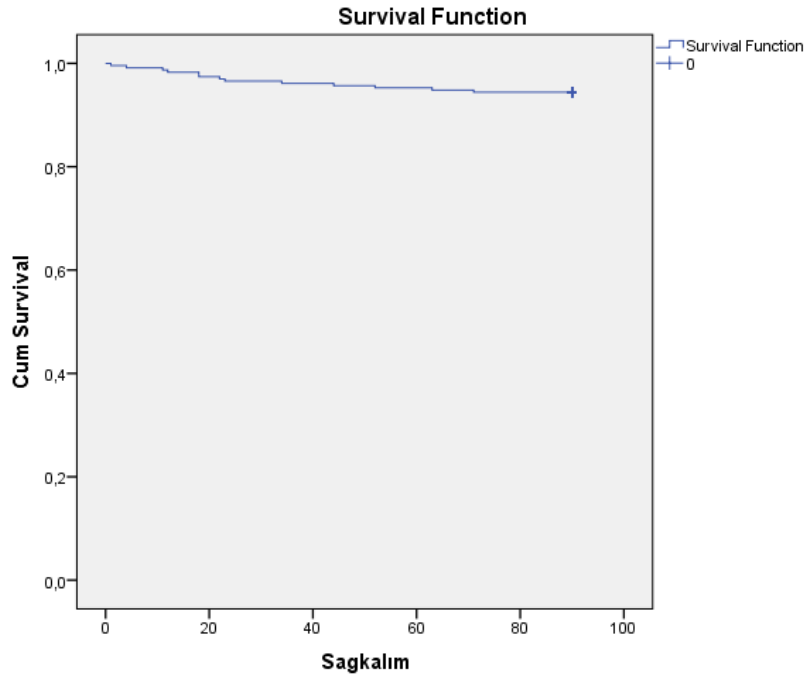
Hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde %1,3'ünün (n=3) ilk yedi günde, %5,6'sının (n=13) ilk 90 günde hayatını kaybettiği tespit edildi (Şekil 2-3).



Şekil 2. Yedi günlük mortalite oranları

Şekil 3. Doksan günlük mortalite oranları

Hastaların 90 günlük sağ kalım süresi şekil 4'te gösterilmiştir. Kaplan Meier analizinde, 90 gün hasta takip verisi olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 86.5 ± 0.9 gündü (%95 GA 84.6-88.4).



Şekil 4. Hastaların 90 günlük sağ kalım süresi

HAPS Skor ve EPIC Skor

Tablo 29'da HAPS skorunun EPIC skor bileşenleriyle ilişkisi gösterilmiştir. HAPS skoru (+) olan hasta grubu ile HAPS skoru (-) olan hasta grubu karşılaştırıldığında, her

iki grup arasında Plevral efüzyon varlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,343).

HAPS skoru (+) olan hasta grubu ile HAPS skoru (-) olan hasta grubu karşılaştırıldığında, her iki grup arasında; batında asit varlığı (p=0,034), retroperitoneal inflamasyon (p=0,009) ve mesenterik inflamasyon (p=0,047) açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Tablo 29. EPIC skor ve HAPS skor bileşenlerine ait bulgular

HAPS*EPIC		HAPS		P değeri
		POZİTİF	NEGATİF	
		N=112	N=104	
		Sayı / %	Sayı / %	
PLEVRAL EFFÜZYON	YOK	95 / 85%	84 / 81%	0,343
	VAR	17 / 15%	20 / 19%	
ASİT	YOK	95 / 84,8%	76 / 73,1%	0,034
	VAR	17 / 15,2%	28 / 26,9%	
RETROPERİTONEAL INF.	YOK	108 / 96,4%	90 / 86,5%	0,009
	VAR	4 / 3,6%	14 / 13,5%	
MEZENTER INF.	YOK	71 / 63,4%	52 / 50,0%	0,047
	VAR	41 / 36,6%	52 / 50,0%	

Tablo 30'da HAPS skoru, EPIC skor parametrelerine göre üç aylık mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. **Buna göre HAPS (+) grupta:**

Plevral efüzyon olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,004).

Batında asit olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,114).

Retroperitoneal inflamasyon olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,043).

Mesenterik inflamasyon olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,267).

HAPS (-) grupta:

Plevral efüzyon olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır(P=0,022).

Batında asit olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0,001).

Retroperitoneal inflamasyon olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,320).

Mesenterik inflamasyon olan ve olmayan hastalar arasında üç aylık mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,141)

Tablo 30. HAPS skorun EPIC parametreleri ve üç aylık mortalite ile ilişkisi

		MORTALİTE		p	
		(-)	(+)		
HAPS	(+)	P.E. (-)	93	2	0,004
	(+)	P.E. (+)	14	3	
	(-)	P.E. (-)	80	4	0,022
	(-)	P.E. (+)	16	4	
	(+)	A.S. (-)	92	3	0,114
	(+)	A.S. (+)	15	2	
	(-)	A.S. (-)	74	2	0,001
	(-)	A.S. (+)	22	6	
	(+)	R.P. (-)	104	4	0,043
	(+)	R.P. (+)	3	1	
	(-)	R.P. (-)	84	6	0,320
	(-)	R.P. (+)	12	2	
	(+)	M.İ. (-)	69	2	0,267
	(+)	M.İ. (+)	38	3	
	(-)	M.İ. (-)	50	2	0,141
	(-)	M.İ. (+)	46	6	

P.E.= Plevral Efüzyon, A.S.= Asit, R.P.=Retroperitoneal İnflamasyon, M.İ.=Mesenterik İnflamasyon

EPIC Skor ve PNI

Tablo 31’de PNI ve EPIC skorların kesme değerlerine göre doksan günlük mortaliteyi ayrı ayrı ve birlikte öngörülerini gösterilmiştir.

PNI için 38 kesme değeri olarak alındığında, spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif değerler sırasıyla: %69,2; %78,5; %16,1; %97,7; EPIC skor için 4 puan kesme değeri olarak alındığında sırasıyla: %53,8; %94,1; %35; %97,2 olduğu ve PNI ile EPIC skor birlikte değerlendirildiğinde ise: %53,8; %78,5; %19; %98,9 mortalite öngörüsünde artış saptanmıştır.

Tablo 31. PNI ve EPIC skorların kesme değerlerle doksan günlük mortalite öngörüsü

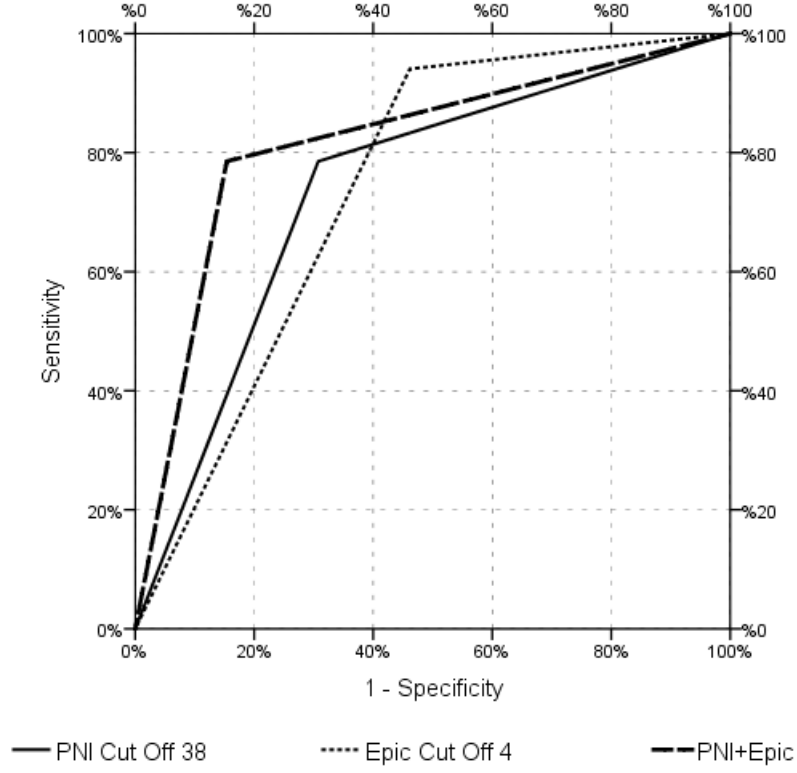
	Kesme değeri	Mortalite (-)	Mortalite (+)	Sp	Pozitif kestirim	Sensivite	Negatif kestirim
PNI	<38	47	9	%	%	%	%
	>38	172	4	69,2	16,1	78,5	97,7
EPIC	4-7	13	7	%	%	%	%
	0-3	206	6	53,8	35	94,1	97,2
PNI> 38 ve/veya EPIC= 0-3	(-)	13	7	%	%	%	%
	(+)	206	6	53,8	19	78,5	98,9

Tablo 32 ve şekil 5’te PNI ve EPIC skorların roc analizi gösterilmiştir.

Doksan günlük mortaliteyi öngörmeye PNI 38 cut off değerinin anlamlı (Eğri altı alan =0.739 (0.590-0.888) etkinliği gözlenmiştir. 3.ay mortaliteyi öngörmeye Epic 4 cut off değerinin anlamlı (Eğri altı alan =0.740 (0.569-0.910) etkinliği gözlenmiştir. PNI öngörüsüne Epic öngörüsü eklendiğinde mortalite gelişen hastaların öngörüsünde artış gözlenmiştir (Eğri altı alan =0.816 (0.698-0.934).

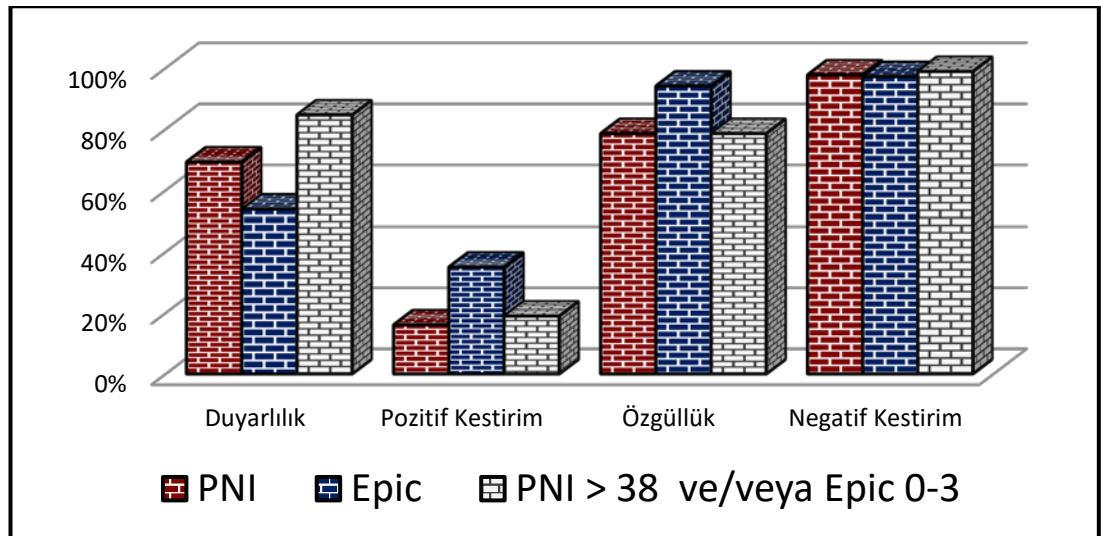
Tablo 32. PNI ve EPIC skorların ROC Eğrisi

	Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	p
PNI	0,739	0,590-0,888	0,004
EPIC	0,740	0,569-0,910	0,004
PNI> 38 ve/veya EPIC= 0-3	0,816	0698-0,934	0,000



Şekil 5. PNI ve EPIC skorların ROC Eğrisi

Şekil 6.'da PNI skor ve EPIC skorun doksan günlük mortalite öngörüsü gösterilmiştir. Birlikte değerlendirildiklerinde mortalite üzerine öngörülerini artış göstermektedir.



Şekil 6. PNI, EPIC skor kesme değerlerine göre doksan günlük mortalite öngörüsü

Tablo 33’de HAPS, EPIC ve PNI değerlerinin haftalık, aylık ve üç aylık mortalite öngörülleri gösterilmiştir. Buna göre HAPS skorun her üç mortalite grubuyla da anlamlı ilişkisi yoktu. EPIC skor, haftalık, bir aylık ve üç aylık mortalitelerin her üçünü de mükemmel olarak öngördü. PNI, 45 ve 38 kesme değerlerinin her ikisinin de üç aylık mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0.038$ ve $p<0,000$), ancak bir haftalık ve bir aylık mortalitelerle anlamlı bir ilişkileri yoktu.

Tablo 33. HAPS, EPIC ve PNI değerlerinin haftalık, aylık ve üç aylık mortalite ile karşılaştırılması

		Mortalite		Mortalite 1 ay		Mortalite 3 ay		p		
		1 hafta		Yok	Var	Yok	Var	1 Hf.	1 Ay	3 Ay
		Yok	Var							
HAPS Skor	(+)	116	1	114	3	112	5	0,551	0,457	0,374
	(-)	113	2	110	5	107	8			
EPIC Skor	0-3	196	0	194	2	190	6	0,000	0,000	0,000
	4-7	17	3	14	6	13	7			
PNI 45 Cutoff	<45	128	3	124	7	120	11	0,130	0,757	0,038
	>=45	99	0	98	1	97	2			
PNI 38 Cutoff	<38	50	1	47	4	43	8	0,640	0,053	0,000
	>=38	177	2	175	4	174	5			

5. TARTIŞMA

AP lokal asiner hücre hasarı ile başlayan, uzak organ sistemlerini ve diğer bölgesel dokuları etkileyebilen akut inflamatuvar bir süreçtir. Çoğu AP vakasının hafif şiddetli ve kendini sınırlayıcı özellikte olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %25'inde nekroz veya organ yetmezliği gibi komplikasyonlara rastlanabilmektedir. Şiddetli AP vakalarında mortalite %50'lere kadar ulaşabilmektedir. AP'nin şiddeti hastanın inflamatuvar yanıtına sekonder gelişen ekstra-pankreatik organ yetmezliğiyle ilişkilidir (Papachristou et all, 2010, Park et all, 2013, Suppiah et all, 2013, Banks et all, 2013, Petrov et all, 2010).

Hastaların başvuru anında AP şiddetinin belirlenmesi hastalığın kimlerde şiddetli seyredeceği hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu amaçla sık kullanılan skorlama sistemleri içerisinde Balthazar, Early Warning Score, BT görüntüleme bulgularını içeren skorlamalar, Ranson kriterleri, APACHE skoru, Glaskow ve Imrie skorları yer almaktadır (Azab et all, 2011). Ancak bu skorlamaların bazıları 48 saatten önce kullanılamamaktadır, bazıları ise rutin pratikte istenmeyen kan örneklerinden çalışılabilmektedir. BT ise acil servislerin bazılarında ulaşılabilir değildir. Bu nedenle AP'de şiddetin ve prognozun belirlenmesinde kullanılacak skorlama sistemleri araştırılmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda bu nedenle acil serviste AP yönetiminde hastalığın şiddet ve mortalitesinin HAPS, EPIC, PNI ve NLR skoru, inflamatuvar markerlar ve biyokimyasal belirteçler ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sosyo-demografi: Çalışmamızda AP nedeniyle kaybedilen hastaların daha çok erkek cinsiyette olduğu bulundu (%69,2 & %35,2, p=0.016). Shen ve ark'ı (Shen ve ark 2013) tarafından yapılan çalışmada 13.110 AP hastasında cinsiyetin sonuçlar

üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Erkek hastalarda mortalite oranlarının çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Laboratuvar ve diğer bulgular: Kaybedilen hastaların WBC ($p<0.001$), Nötrofil ($p<0.001$), RDW ($p=0.014$), NLR ($p=0.001$), glukoz ($p=0.003$), üre ($p<0.001$), kreatinin ($p<0.001$), K ($p=0.011$), LDH ($p=0.019$), PT ($p=0.022$) ve CRP ($p=0.011$) seviyelerinin daha yüksek, GFR ($p=0.002$), HDL ($p=0.022$), total protein ($p=0.006$), albümin ($p<0.001$), albümin/globülin oranı ($p=0.017$) seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü.

Popa ve ark'ı (2016) tarafından yapılan çalışmada AP mortalitesi ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde glukoz, üre ve WBC'nin mortalite üzerinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Gliseminin AP hastalarında mortalite üzerinde etkisi olduğu çok sayıda çalışmada bildirilmiştir. Buna ek olarak çeşitli prognostik skorlama sistemlerinde (Ranson, Hong Kong vb.) içerisinde glisemi de yer almaktadır. Kaybedilen hastalarda gliseminin artışı pankreas hasarının büyüklüğünü yansıtmaktadır (Jordanov and Grigorov, 2012, Blum et all, 2001, Shinzeki et all, 2008, Ranson and Pasterwack ,1977, Fan et all, 1993).

Üre seviyesindeki artışın mortaliteyle ilişkili olması diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (Jordanov and Grigorov, 2012, Frasquet et all, 2004, Faisst et all, 2010). Hastaların başvurusu sırasında üre seviyesinin yüksekliği, intravasküler volüm azlığını, prerenal azotemi gelişimini ve sıvı kaybını yansıtmaktadır (Wu, 2011, Wu et all 2009). Kreatinin ve K seviyelerindeki yükseklik, GFR seviyelerinde azalma da bu kapsamda düşünülmelidir. Nekrotik pankreas dokusundan vazoaktif bileşikler, enzimler ve sitokinlerin sistemik dolaşıma salınması akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. AP progrese oldukça organ yetmezlikleri kalıcı hale gelebilmektedir, organ yetmezlikleri AP'de izlenen mortalitenin başlıca sorumlusudur. Glisemi de olduğu gibi üre de prognoz skorlamalarında kullanılmaktadır (Ranson, Glaskow ve Imrie, BISAP, Hong Kong vb.) (Fan et all, 1993).

Lökosit sayısında ve dolayısıyla WBC sayısındaki artışın mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle pankreatik nekrozun SIRS gelişimine yol açması lökosit ve WBC'nin pankreatitteki önemini vurgulamaktadır (De Campos, 2008).

AP prognozunu öngörmek için değerlendirilen sistemik inflamatuvar markerların başında CRP gelmektedir. Papachristou ve ark'ı (2005) tarafından yapılan çalışmada semptomların başlamasından sonra üçüncü günde CRP seviyesinin pik yaptığı, özellikle semptomların başlamasından sonraki 48 saat içerisinde prognostik değerinin yüksek olduğu ifade edilmiştir. Diğer taraftan ilk 48 saat içerisinde kullanışlı olması, CRP'nin kullanım alanını daraltmaktadır.

Çalışmamızda HAPS (-) hastaların WBC ($p=0.006$) ve Nötrofil ($p=0.016$) seviyesi HAPS(+) olan hastalardan daha düşük bulunmuştur. Ayrıca kaybedilen hastalarda WBC ($p<0.001$) ve Nötrofil ($p<0.001$) seviyeleri daha yüksekti. Nötrofil aktif inflamatuvar yanıtta sorumlu başlıca hücre tipidir, ayrıca miyeloperoksidaz, elastaz, IL-1 ve IL-6 sekresyonu aracılığıyla doku yıkım kaskadının başlatılmasından sorumludur (Skubitz 2009). Bu inflamatuvar mediatörlerin AP'ye sistemik yanıtta önemli rol oynadıklarını bildirilmiştir (Wittel ve ark 2004).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nötrofillerin şiddetli AP gelişiminde önemli rol oynadıkları bahsedilmektedir. Şiddetli AP'nin erken dönemlerinde, tripsinojenin neden olduğu pankreatik hücre hasarı inflamatuvar sinyallerin aktivasyonuna ve nötrofillerin pankreasta toplanmasına neden olmaktadır (Yang et all, 2015). Bu nedenle AP hastalarında WBC ve Nötrofil seviyelerinin artması beklenmektedir.

Kaybedilen hastalarda RDW değerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.014$). Çok sayıda çalışmada RDW'nin kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve çeşitli kanser tiplerinde prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (Lappegard et all,2015, Salvagno et all, 2015). Li (Li et all, 2017) ve Yao (Yao et all, 2014) ise çalışmamıza benzer şekilde RDW ile mortaliteyi ilişkilendirmiştir. RDW ve mortalite arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Ancak kaybedilen hastalarda görülen inflamasyon, oksidatif stres, kötü nutrisyonel durum ve organ yetmezliği gibi metabolik anormalliklerin kırmızı kan hücrelerinin fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. RDW ise hemostazdaki bu bozulmaları ifade etmektedir. Bu ilişkinin doğrulanması

NLR koroner arter hastalığı, özefagiyal kanser, kolorektal kanser, hepatoselüler kanser gibi çeşitli benign ve malign hastalıklarda kullanılmış ve prognoz tahmininde WBC'den daha değerli olduğu ifade edilmiştir (Jeon and Park, 2017). Çalışmamızda NLR skorunun kaybedilen hastalarda daha yüksek olması ($p=0.001$) NLR'nin prognostik önemini göstermekteydi. Ancak AP vakalarında NLR'nin önemini değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıydı.

Azab ve ark'ı (2011) tarafından yapılan çalışmada 283 AP hastası değerlendirilmiş, NLR'nin AP şiddetini belirlemede WBC'den daha üstün olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada ayrıca akut pankreatit şiddetini en iyi belirleyen NLR eşik değerin 4.7 olduğu bildirilmiştir. Azab ve ark'ı çalışmanın sonucunda NLR'nin sık kullanılan skorlama sistemleri içerisine dahil edilmesinin uygun olacağını bildirmiştir.

Suppiah ve ark'ı (Suppiah et all, 2013) tarafından yapılan çalışmada 146 AP hastasının 0, 1 ve 2.günlerde NLR skoru hesaplanmıştır. Özellikle şiddetli AP hastalarında NLR skoru daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda özellikle ilk 48 saat içerisinde NLR yüksekliğinin şiddetli AP ile ilişkili olduğu, prognozun kötüye gideceğine işaret ettiği bildirilmiştir.

Jeon ve ark'ı (2017) tarafından oldukça yakın bir zamanda yapılan çalışmada 490 AP hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada şiddetli AP vakalarında NLR seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda organ yetmezliği olanlarda NLR seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalığın şiddetli olduğunu gösteren en iyi eşik değerin 4.7 olduğu, organ yetmezliğini gösteren en iyi eşik değerin 4.8 olduğu ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların başvurusu sırasındaki NLR seviyesinin hastalık şiddetini ve organ yetmezliğini gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Han ve ark'ı (2017) tarafından yapılan çalışmada 1639 AP hastasında NLR'nin önemi değerlendirilmiştir. Şiddetli AP vakalarında NLR'nin yükseldiği, NLR'nin Ranson skoru ve hastanede kalış süresiyle korele olduğu ifade edilmiştir. Şiddetin belirlenmesinde en iyi eşik değerin 0, 1 ve 2.günlerde sırasıyla 9.6, 6.6 ve 6.5 olduğu bildirilmiştir (sensitivite %77-82). Çalışmamız NLR'nin AP şiddetini belirlemedeki önemi hakkında yapılan çalışmalarla uyum içindeydi.

Li ve ark'ı (2017) tarafından yapılan çalışmada AP hastalarının prognozunun belirlenmesinde RDW, NLR, LMR (lenfosit, monosit oranı) ve PNI'nin değeri analiz edilmiştir. Çalışmada hastaların prognozunu en iyi öngören sistemin NLR olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da RDW, NLR ve PNI prognozla ilişkilendirilmiştir. Ancak LMR'nin prognoz üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.

Liu ve ark'ı (2017) anrezektabl hepaoselüler karsinomu olan hastalarda transarteriyel kemoembolizasyon sonrasında prognoz belirlenmesi için kombine skorlama sistemi ileri sürmüştür. NLR ve PNI skorları ile değerlendiren bu skorlama sisteminin tek başına NLR ve PNI'dan daha başarılı olduğunu ifade etmiştir. Çalışmamızda NLR + PNI skorunun artış gösterdikçe sağ kalımın azaldığı görüldü ($p=0.031$). Ancak sadece NLR kullanıldığında, NLR skoru yüksek olanlarla düşük olanlar arasında sağkalım açısından farklılık izlenmedi ($p=0.051$). Sonuçlarımız Liu ve ark'ının sonuçlarıyla örtüşmekteydi. Ancak NLR + PNI kombinasyonunun daha önce AP hastalarında tercih edilmemesi nedeniyle bulgularımız dikkatli yorumlanmalıdır.

Serum albümin negatif akut faz reaktanıdır, aynı zamanda vücudun nutrisyonel durumunu göstermektedir. Gonzelvez-Gasch ve ark'ı (2009) tarafından özellikle albümin seviyelerinin 2.5 altında olması AP için kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir. Chen ve ark'ı (2013) ise albumin seviyelerinde 24 saat içerisindeki değişimin şiddetli AP'nin erken dönemlerinde kötü prognoza işaret ettiğini göstermiştir. Çalışmamızda kaybedilen hastaların total protein ($p=0.006$) ve albümin ($p<0.001$) oranlarının sağkalanlardan daha düşük olduğu görüldü. Albumin seviyeleri diğer taraftan PNI skorlamasının içerisinde yer almaktadır. PNI skorunun ise AP hastalarında prognoz belirlenmesinde önemli olduğu bildirilmiştir (Li et all, 2017).

Mortalite: Çalışmamızda birinci haftadaki mortalite %1,3, üçüncü aydaki mortalite %5,6 bulunmuştur. AP mortalitesinin son yıllarda azalma gösterdiği ifade edilmiştir. US National Center for Health Statistics AP mortalitesinin %1-5 arasında olduğunu bildirmiştir.

Popa ve ark'ı (2016) tarafından yapılan çalışmada AP mortalitesi %21 bildirilmiştir. Company ve ark'nın (2003) yaptıkları çalışmada hastaların %31,3'ünün kaybedildiği bildirilmiştir. De Waele ve ark'nın (2007) çalışmasında 40 hastanın hastane içindeki mortalitesi %15 bildirilmiştir. Sharma ve ark'ı (2015) 105 AP hastasında mortaliteyi

%7,6 bildirmiştir. Çalışmalar arasında mortalite açısından farklılık görülmesinde çalışmaya dahil edilen hastaların farklı popülasyonlardan olması, şiddetli AP vaka oranının farklı olması, mortalitenin bazı çalışmalarda bir yıl, bazı çalışmalarda 3 ay, bazı çalışmalarda ise sadece hastane içinde değerlendirilmesidir.

Acil Serviste Kalış Süresi: Çalışmamızda acil serviste kalış süresinin kaybedilen hastalarda daha uzun olduğu görüldü ($p=0.015$). De Beaux ve ark'ı (1995) tarafından yapılan çalışmada hastaların transferi geciktiğinde mortalitenin %1,9'dan %35'lere kadar çıktığı ifade edilmiştir. Ancak çalışmamızda AP nedeniyle acil servise başvuran hastaların hepsi ilk 6 saat içerisinde servislere transfer edilmiştir. Bu durum hastaların transferinin gecikmesinden ziyade, şiddetli AP vakalarının ilk tedavisinin daha uzun sürmesine işaret etmekteydi.

Şiddet Skorları: Çalışmamızda HAPS skoru 2 olan hastaların sağkalım süresi HAPS skoru 0 ve 1 olanlardan daha düşüktü ($p<0.001$). Ancak HAPS (+) ve (-) olan hastalar arasında sağ kalım süreleri benzerdi. HAPS skoru özellikle hafif şiddetli AP vakalarının belirlenmesi için oluşturulmuştur. Lankisch ve ark'ı (2009) tarafından yapılan çalışmada HAPS skorunun 204 hastanın 200'ünde (%98) hafif hastalığı ayırt edebilmiştir. Talukdar ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada 103 AP vakasında HAPS (+) olan hastaların %93,6'sının hafif şiddetli olduğu, HAPS (-) olan vakaların %45,5'inin hafif şiddetli olduğu bildirilmiştir. HAPS skorunun hafif şiddetli vakaları %76,3 sensitivite, %85,7 spesifite ile belirlediği gösterilmiştir. Ayrıca HAPS (+) olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacının daha az olduğu, yoğun bakımda kalış süresinin, organ yetmezliğinin ve mortalitenin daha az olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde HAPS (+) hastalarda yoğun bakım ihtiyacı daha azdı.

Oskarsson ve ark'ı (2011) tarafından yapılan çalışmada 531 AP vakası değerlendirilmiştir. HAPS skorunun %96,3 spesifite, %23,9 sensitivite, %98,7 pozitif prediktif değer, %9,5 negatif prediktif değer ile hafif şiddetli AP vakalarını ayırabildiği ifade edilmiştir.

Bu bulgular ışığında hafif şiddetli vakaların erken dönemde, oldukça basit labratuvar ve fizik muayene bulgularıyla, hızlı bir şekilde belirlenmesinde HAPS skorlamasının kullanılabilceği söylenebilir. Acil servislerde pankreatit vakalarının değerlendirilmesinde kullanımı hastalardan elde edilen olumlu sonuçları arttıracaktır.

Çalışmamızda kaybedilen hastaların EPIC skorları sağ kalanlardan daha yüksekti ($p<0.001$). De Waele ve ark'nın (2007) çalışmasında 4 ve üzerindeki EPIC skorlarının %100 sensitivite ve %70,8 spesifite ile şiddetli AP vakalarını belirlediği ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmadaki hasta sayısı oldukça sınırlıydı. Çalışmamızda ise en iyi EPIC skorunun %69 sensitivite, %77 spesifite ile 1.5 olduğu görüldü. Diğer taraftan kaybedilen hastaların EPIC skorlarının sağ kalanlardan daha yüksek olduğu görüldü (3.0 ± 2.1 & 0.9 ± 1.3 , $p<0.001$).

Sharma ve ark'ı (2015) tarafından yapılan çalışmada 105 AP hastasında EPIC, BISAP, CTSI gibi skorlama sistemlerinin prognoz üzerindeki değeri analiz edilmiştir. Çalışmada EPIC skoru yüksek hastalarda organ yetmezliği ve mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca EPIC skorunun diğer BT skorlama sistemlerine kıyasla hastaların prognozunda daha belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada EPIC skoru için $AUC=0.71$ bildirilmiştir. Çalışmamızda ise EPIC skoru için $AUC=0.78$ bulunmuştur. Ancak tüm ölçekler birlikte değerlendirildiğinde BISAP skorlamasının prognoz ve mortalitenin belirlenmesinde en başarılı yöntem olduğu görülmüştür. Sadece ekstra-hepatik bulguları değerlendirmesi ve BT gibi görüntüleme yöntemleri gerektirmesi EPIC skorunun prognoz üzerindeki önemini sınırlandırmaktadır.

Jin ve ark'ı (2013) tarafından yapılan çalışmada şiddetli AP vakalarında pankreatik psodokist oluşumunun öngörülmesinde EPIC skorunun yeri değerlendirilmiştir. 48 hastanın dahil edildiği çalışmada EPIC skorlamasının pankreatik psodokistleri ön görmede diğer BT tabanlı skorlama sistemlerinden daha başarılı olduğu bildirilmiştir ($AUC=0.91$)

PNI skoru kaybedilen hastalarda belirgin olarak daha düşüktü ($p=0.02$). ROC analizinde sağ kalım üzerinde belirleyiciliğinin iyi olduğu görüldü ($AUC=0.752$). Li ve ark'ı tarafından (2017) yapılan retrospektif çalışmada 359 AP hastası değerlendirilmiştir. Kaybedilen hastalarda çalışmamıza benzer şekilde PNI skorlarının

daha düşük olduğu görülmüştür. PNI skoru yakın zamanda şiddetli AP varlığıyla ilişkilendirilmiştir.

Tedavi: Şiddetli AP gelişiminde pankreatik mikrosirkülasyonun bozulması ve hipovolemi önemli faktörlerdir. Bu nedenle ilk 24 saat içerisinde uygulanan agresif sıvı tedavisinin organ yetmezliği ve mortalite riskini azalttığı bildirilmiştir (Gardner et al, 2008, 2009). Çalışmamızda da bu doğrultuda AP hastalarına acil serviste ortalama 181 ± 96 cc/saat hızında toplamda 865 ± 414 cc sıvı tedavisi uygulandı.

Kısıtlılıklar: Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi çalışmamız retrospektif özellikte olduğu için retrospektif çalışma dizaynının tüm kısıtlılıklarına sahipti. Ayrıca bu çalışma dizaynı neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma dizaynı değildi. İkincisi, çalışmamızda Atlanta kriterleri kullanılarak değerlendirilen AP şiddeti verisine ulaşılamadı. Bu nedenle EPIC, HAPS, PNI ve NLR skorlarının AP şiddetinden ziyade mortalite üzerindeki etkisi değerlendirildi. Diğer taraftan hastaların değerlendirmeleri başvuru anında tek sefer yapılmıştır. Ancak hastaların skorları, hemogram ve biyokimyasal sonuçlarının zaman içerisindeki değişimi ve prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 232 akut pankreatit hastasında prognoz üzerinde etkisi olan faktörler değerlendirilmiştir. EPIC skoru ($p<0.001$), HAPS skoru ($p<0.001$), PNI skoru ($p=0.038$) ve NLR + PNI oranının ($p=0.031$) hastaların sağkalımı üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. Özellikle HAPS ve NLR+PNI skoru kolay uygulanabilir, basit laboratuvar yöntemler üzerinden hızlı bir şekilde uygulanabilir ve tekrarlanabilir özellikte olması nedeniyle hastaların acil serviste değerlendirilmesinde kullanılabilir özelliktedir.

Diğer bulgularımız içerisinde, kaybedilen hastaların WBC ($p<0.001$), Nötrofil ($p<0.001$), RDW ($p=0.014$), NLR ($p=0.001$), glukoz ($p=0.003$), üre ($p<0.001$), kreatinin ($p<0.001$), K ($p=0.011$), LDH ($p=0.019$), PT ($p=0.022$) ve CRP ($p=0.011$) seviyelerinin daha yüksek, GFR ($p=0.002$), HDL ($p=0.022$), total protein ($p=0.006$), albümin ($p<0.001$), albümin/globülin oranı ($p=0.017$) seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü. AP prognozunda sıklıkla erken dönemdeki tanı ve tedavi belirleyicidir. Acil servisler bu süre aralığında en önemli basamağı oluşturmaktadır. Acil serviste AP hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirilirken bu bulguların dikkate alınması, mortalite sıklığının daha fazla olduğu şiddetli AP vakalarının öngörülmesi ve agresif tedavisi yönünden yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. Acute pancreatitis. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/APPCriteria/Diagnostic/AcutePancreatitis.pdf>. Accessed September 24, 2014.

American Gastroenterological Association (AGA) Institute on “Management of Acute Pancreatitis” Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. (2007;132(5):2019–2021).

Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715–723.

Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD00363.

Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, Lesser M, Widmann WD. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11:445–452

Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):104-10.

Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331–336.

- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102.
- Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379.
- Barge JU, Lopera JE. Vascular Complications of Pancreatitis: Role of Interventional Therapy. *Korean Journal of Radiology*. 2012;13(Suppl 1):S45-S55.
- Barreto SG, Rodrigues J. Comparison of APACHE II and Imrie Scoring Systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2007;2:33
- Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91:433.
- Behrendorff, N., et al., Protons released during pancreatic acinar cell secretion acidify the lumen and contribute to pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 2010. 139(5): p. 1711-20, 1720 e1-5.
- Besinger B., Stehman C., Pancreatitis and Cholecystitis. Chapter 79, In Tintinalli's *Emergency Medicine*, 2016.
- Bhatia, M., et al., Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol*, 2000. 190(2): p. 117-25.
- Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology*. 2001;1:237-241
- Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008;95(1):6-21.
- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):612-619. (tarih yok).

- Booth, D.M., et al., Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 2011. 140(7): p. 2116-25. (tarih yok).
- Bradley EL III. 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):586–590. (tarih yok).
- Brookes, P.S., et al., Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004. 287(4): p. C817-33. (tarih yok).
- Calcraft, P.J., et al., NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. *Nature*, 2009. 459(7246): p. 596-600. (tarih yok).
- Carroll, J.K., et al., Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*, 2007. 75(10): p. 1513-20. (tarih yok).
- Chak A, Hawes RH, Cooper GS, et al. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(5):599–604.
- Chen Y, Zhang ZW, Wang B et al. Relationship between early serum albumin variation and prognosis in patients with severe acute pancreatitis treated in ICU. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;44:237–41
- Chen, C., et al., Evaluation of extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of organ failure in acute pancreatitis as defined by the revised Atlanta classification. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(15): p. e6517.
- Compañy L, Sáez J, Martínez J, Aparicio JR, Laveda R, Griñó P, Pérez-Mateo M. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2):144-8
- Cosen-Binker and Gaisano. Recent insights into the cellular mechanisms of acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(1):19-24.

- Criddle, D.N., et al., Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ*, 2007. 14(7): p. 1285-94.
- Çağlar V, Gönül Y, Songur A. Pancreas Anatomy and Variations. *International Journal of Clinical Research* 2014;2(2):77-82.
- Das S, Singh PP, Phillips A, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014; 63.
- Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Saluja AK. Intra-acinar trypsinogen activation is required for early pancreatic injury but not for inflammation during acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2210-2217.e2.
- De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. 1995;37(1):121-126.
- De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L, Parreira JG, Soldá S, Perlingeiro JA, Assef JC, Rasslan S. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. *JOP*. 2008 Nov 3;9(6):690–697.
- De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, et al. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007;34:185–90.
- Dolenšek, J., et al., Pancreas Physiology, In book: *Challenges in Pancreatic Pathology* 2017.
- Ellis, H., *Anatomy of the pancreas and the spleen*. Vol. 31. 2013. 263–266.
- Faisst M, Wellner UF, Utzolino S, Hopt UT, Keck T. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. *J Crit Care*. 2010 Mar;25(1):105–111.
- Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zhang SS, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1993;166(3):262.
- Farrant, G.J., et al., The impact of intestinal ischaemia-reperfusion on caerulein-induced oedematous experimental pancreatitis. *Eur Surg Res*, 2003. 35(4): p. 395-400.

- Flint, R.S. and J.A. Windsor, The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*, 2003. 5(2): p. 69-85.
- Frasquet JL, Sáez J, Trigo C, Martínez J, Pérez-Mateo M. Proteinuria and urinary beta 2-microglobulin as markers of tubular malfunction in the assessment of severity of acute pancreatitis. *GastroenterolHepatol*. 2004;27(5):295–299.
- Fritz, S., et al., Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg*, 2010. 200(1): p. 111-7.
- Gaiser, S., et al., Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis. *Gut*, 2011. 60(10): p. 1379-88.
- Gan SI, Rajan E, Adler DG, et al. ASGE Standards of Practice Committee. Role of EUS. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(3):425–434.
- Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1070–1076.
- Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009;9:770–776.
- Geng, Y., et al., Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41(11): p. 1508-14.
- Gest TR. Pancreas Anatomy. Erişim tarihi: 11.11.2017
<https://emedicine.medscape.com/article/1948885-overview>.
- Gonzalvez-Gasch A, de Casasola GG, Martin RB et al. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2009;20:e43–8.
- Grasso D, Ropolo A, Lo Ré A, et al. Zymophagy, a Novel Selective Autophagy Pathway Mediated by VMP1-USP9x-p62, Prevents Pancreatic Cell Death. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(10):8308-8324.
- Gukovskaya, A.S., et al., Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology*, 2002. 122(1): p. 106-18.

- Hackert, T., et al., Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis. *Surgery*, 2004. 135(2): p. 131-8.
- Han C, Zeng J, Lin R, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Scientific Reports*. 2017;7:10704.
- Hashimoto, D., et al., Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol*, 2008. 181(7): p. 1065-72.
- Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis*. 2008;9(3):162–169.
- Hemphill RR, Santen SA: Disorders of the Pancreas; in Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al (eds): *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, ed 8. St. Louis, Mosby, Inc., 2010, (Ch) 91: p 1205-1226.
- Jeffrey RB Jr. Sonography in acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 1989;27(1):5–17.
- Jeon TJ, Park JY. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(21):3883-3889.
- Jin T, Lin ZQ1, Xue P, Huang ZX, Li ZY, Yang XN, Guo J, Xia Q. The value of different scoring systems for computed tomography in predicting pancreatic pseudocyst in severe acute pancreatitis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013 Nov;44(6):970-3.
- Jordanov P, Grigorov G. Predictors of mortality in acute pancreatitis: a retrospective study. *Webmed Central Pancreatol*. 2012;3(1):WMC002925.
- Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, Tago K, Tanaka G, Kubota K. Prognostic nutritional index is associated with survival after total gastrectomy for patients with gastric cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(8):4223–9

- Kemppainen EA, Hedström JI, Puolakkainen PA, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1997;336(25):1788–1793.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100(6):1619–1636.
- Lampel, M. and H.F. Kern, Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1977. 373(2): p. 97-117.
- Lankisch, P.G., et al., The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(6): p. 702-5; quiz 607.
- Lappégard J, Ellingsen TS, Vik A et al. Red cell distribution width and carotid atherosclerosis progression. The Tromso Study. *Thromb Haemost* 2015;113:649–54.
- Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:643.
- Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic Pseudocysts: Observation, Endoscopic Drainage, or Resection? *Deutsches Ärzteblatt International.* 2009;106(38):614-621.
- Li X, Ma F, Jia K. Early Enteral Nutrition within 24 Hours or between 24 and 72 Hours for Acute Pancreatitis: Evidence Based on 12 RCTs. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2014;20:2327-2335.
- Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013206.

- Liu C, Li L, Lu W, et al. Neutrophil-lymphocyte Ratio Plus Prognostic Nutritional Index Predicts the Outcomes of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Transarterial Chemoembolization. *Scientific Reports*. 2017;7:13873.
- Mahadevan, V., *Anatomy of the pancreas and spleen*. Surgery (Oxford), 2016. 34(6): p. 261-265.
- Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004;328(7453):1407. (tarih yok).
- Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):674–684. (tarih yok).
- Meister, T., et al., Missorting of cathepsin B into the secretory compartment of CI-MPR/IGFII-deficient mice does not induce spontaneous trypsinogen activation but leads to enhanced trypsin activity during experimental pancreatitis. (without affecting disease severity. *J Physiol Pharmacol*, 2010. 61(5): p. 565-75).
- Motta PM, Macchiarelli G, Nottola SA, Correr S. Histology of the exocrine pancreas. *Microsc Res Tech*. 1997 Jun 1-15;37(5-6):384-98. (tarih yok).
- Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42:924. (tarih yok).
- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet*. 2000;355(9219):1955–1960. (tarih yok).
- Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut*. 2016;65(1):100-111.
- Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H, Ezaki T. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today*. 2010;40(5):440-3

- Ogunbayo, O.A., et al., Cyclic adenosine diphosphate ribose activates ryanodine receptors, whereas NAADP activates two-pore domain channels. *J Biol Chem*, 2011. 286(11): p. 9136-40.
- Orabi, A.I., et al., Dantrolene mitigates caerulein-induced pancreatitis in vivo in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010. 299(1): p. G196-204.
- Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvard R, Andren-Sandberg A, et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(5):464-8
- Pandol SJ. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54128>.
- Pannala, R., M. Kidd, and I.M. Modlin, Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*, 2009. 38(4): p. 355-66.
- Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005;25: 17–37.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. (*Am J Gastroenterol*. 2010;105:435–441; quiz 442).
- Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh TH, Shin WC, Choi WC. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12:645–650.
- Patel, Krutika S. Singh, Vijay P. (2015). Experimental acute pancreatitis models relevant to lipids and obesity. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2015.36.
- Petersen, O.H., Ca²⁺-induced pancreatic cell death: roles of the endoplasmic reticulum, zymogen granules, lysosomes and endosomes. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. 23 Suppl 1: p. S31-6.

- Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:813–820.
- Popa C, Badiu D, Rusu O, Grigorean V, Neagu S, Strugaru C. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis . *Journal of Medicine and Life*. 2016;9(4):413-418.
- Quinlan JD. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2014 Nov 1;90(9):632-9.
- Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis:. (background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC Surg* 2010; 10:22).
- Ranson JH, Pasterwack B. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res*. 1977;221(1):79–91.
- Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. 1982;77(9):633–638.
- Reed, A.M., et al., Low extracellular pH induces damage in the pancreatic acinar cell by enhancing calcium signaling. *J Biol Chem*, 2011. 286(3): p. 1919-26.
- Rosenberg M., Klevan A., Shlomovitz E. (2012). *Acute Biliary Pancreatitis, Pancreatitis -Treatment and Complications*, Prof. Luis Rodrigo (Ed.), ISBN: 978-953-51-0109-3, InTech.
- Salomone, T., et al., Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas*, 2003. 26(2): p. 111-6.
- Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:86–105.
- Sanfey H. (1991) *Free Radicals and Antioxidants in Pancreatic Inflammation*. In: Johnson C.D., Imrie C.W. (eds) *Pancreatic Disease*. Springer, London.

- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149:1490.
- Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Kang M, Gupta R, Bhasin DK. A study of radiological scoring system evaluating extrapancreatic inflammation with conventional radiological and clinical scores in predicting outcomes in acute pancreatitis. (*Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(3):399-404).
- Sharma, M., D. Banerjee, and P.K. Garg, Characterization of newer subgroups of fulminant and subfulminant pancreatitis associated with a high early mortality. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(12): p. 2688-95.
- Shen H-N, Wang W-C, Lu C-L, Li C-Y. Effects of Gender on Severity, Management and Outcome in Acute Biliary Pancreatitis. Einwaechter H, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e57504.
- Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43(2):152–158.
- Singh, P. and P.K. Garg, Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. *Indian J Gastroenterol*, 2016. 35(3): p. 153-66.
- Skubitz K. Neutrophilic leukocytes; in Greer J, Wintrobe MM (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology*, ed 12. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2009, pp 170–193
- Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(4):459–462.
- Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, et al. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Ann Surg*. 2006;243(3):380–388.

- Stimac D, Miletić D, Radić M, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):997–1004.
- Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, Morris-Stiff G. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:675–681.
- Talukdar R, Sharma M, Deka A, Teslima S, Dev Goswami A, Goswami A, et al. Utility of the "harmless acute pancreatitis score" in predicting a non-severe course of acute pancreatitis: a pilot study in an Indian cohort. *Indian J Gastroenterol.* (2014;33(4):316-21).
- Telek G, Regöly-Mérei J, Kovács GC, Simon L, Nagy Z, Hamar J, Jakab F. The first histological demonstration of pancreatic oxidative stress in human acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2001 Sep-Oct;48(41):1252-8.
- Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):302]. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400–1415.
- Tenner SM, Steinberg W. The admission serum lipase:amylase ratio differentiates alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterology.* 1992;87(12):1755–1758.
- Tsai, K., et al., Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut,* 1998. 42(6): p. 850-5.
- Venkataraman A. and Rich P. Acute Pancreatitis Presentation and Risk Assessment, Pancreatitis - Treatment and Complications. 2012. Prof. Luis Rodrigo (Ed.), InTech, DOI 10.577232190.
- Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD002941.

- Voronina, S.G., et al., Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 2010. 138(5): p. 1976-87.
- Waterford, S.D., et al., Vacuolar ATPase regulates zymogen activation in pancreatic acini. *J Biol Chem*, 2005. 280(7): p. 5430-4.
- Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*. 1990;77(11):1260–1264.
- Wittel UA, Rau B, Gansauge F, Gansauge S, Nussler AK, Beger HG, Poch B. Influence of PMN leukocyte-mediated pancreatic damage on the systemic immune response in severe acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 2004;49:1348–1357.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13:e1.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterol*. 2009 Jul;137(1):129–135.
- Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *CMAJ*. 2011 Apr 5;183(5):673–677.
- Yadav, D. and A.B. Lowenfels, The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2013. 144(6): p. 1252-61.
- Yang Z, Meng X, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19(11):2513-2520.
- Yao J, Lv G. Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e004721.
- Yashima, Y., et al., A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2011. 46(10): p. 1213-8.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özgür BAYINDIR

Doğum yeri ve tarihi : ANKARA 17.01.1979

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu : Yaptı.

İletişim adresi ve telefonu : Yahyakaptan Mahallesi Salkım Söğüt Caddesi
Elvin Sokak Myra 1 Sitesi D Blok A Giriş No: 1 İzmit/ KOCAELİ

Yabancı dili : İngilizce (İyi)

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

24.01.2018 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği

15.07.2005 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

2006-2007 Kocaeli Kartepe Uzuntarla Sağlık Ocağı

2007-2008 18. Mknz. P. Tug. 1. Mknz. P. Tab. Ortaköy/Çanakkale

2008-2010 Kocaeli Kartepe Uzuntarla Sağlık Ocağı

2010-2013 İl Ambulans Servisi Komuta Kontrol Merkezi, Kırıkkale

2013-2018 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği