



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

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT
PANKREATİT TANISI ALAN
HASTALARDA HAPS,
NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ
HASTALIK ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDEKİ
YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif PEKTAŞ

Antalya, 2023



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

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT
PANKREATİT TANISI ALAN
HASTALARDA HAPS,
NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ
HASTALIK ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDEKİ
YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif PEKTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem YİĞİT

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimin en başından bu zamana ve tez çalışmam boyunca desteğini, tecrübesini ve sabrını benden esirgemeyen hocam Prof. Dr. Özlem YİĞİT'e,

Asistanlık sürecim boyunca her türlü bilgi, deneyim ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zaman arkamda çok güçlü bir aile olduğunu hissettiren başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yıldırım ÇETE olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Dr. Mutlu KARTAL, Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ, Prof. Cem OKTAY, Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ, Prof. Dr. Erkan GÖKSU, Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL ve Prof. Dr. Oktay ERAY'a,

Asistanlık sürecimin en başından bu zamana ve tez çalışmam boyunca da sürekli yanımda olan desteğini sürekli hissettiğim değerli eşim Arş. Gör. Tuğçe ÇAL PEKTAŞ'a,

Birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım ve gurur duyduğum bütün çalışma arkadaşlarıma,

İlk günden bu yana tüm öğrenim hayatım ve asistanlık sürecim boyunca maddi manevi desteklerini hep yanımda bulduğum evlatları olmaktan gurur duyduğum aileme

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Pankreas Anatomisi	3
2.3. Pankreas Fizyolojisi	5
2.4. Akut Pankreatit Patogenezi	6
2.5. Epidemiyoloji	7
2.6. Akut Pankreatit Etiyolojisi	8
2.7. Akut Pankreatit Tanısı.....	11
2.7.1. Akut Pankreatit Klinik.....	11
2.7.1.1. Tıbbi Hikâye.....	11
2.7.1.2. Fizik Muayene.....	12
2.7.1.3. Ayırıcı Tanı	13
2.7.2. Akut Pankreatit Laboratuvar.....	14
2.7.3. Görüntüleme	17
2.8. Akut Pankreatitin Sınıflandırması	19
2.9. Akut Pankreatit Prognozu.....	21
2.9.1. Klinik öngörüler.....	22
2.9.2. Laboratuvar ve radyolojik tahminler	23
2.9.3. Skorlama sistemleri.....	25
2.9.3.2. APACHE II skoru (Acute Physiology and Chronic Health Examination).....	26
2.9.3.3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu skoru (SIRS)	26
2.9.3.4. BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) skoru..	27
2.9.3.5. HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)	27

2.9.3.6. (Imrie's skor) Modifiye Glasgow II skarlama sistemi.....	28
2.9.3.7. Bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (Balthazar skoru)	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIşMA	37
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET.....	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

SIRS	Sistemik İnflamatuar Cevap
NLO	Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLO	Platelet-Lenfosit Oranı
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score
SMA	Superior Mezenterik Arter
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
HIV	Human Immunodeficiency Virus
PPP	Pankreatit, Pannikülit, Poliartrit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
CRP	C-Reaktif Protein
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TAP	Tripsinojen Aktivasyon Peptid
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
MRCP	Manyetik rezonans kolanjiyopankreatogram
BUN	Kan Üre Nitrojeni
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Examination
BISAP	Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ROC	Receiver Operating Characteristic
AUC	The Area Under The Curves
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
PPV	Pozitif Prediktif Değer

NPV	Negatif Prediktif Değer
LR+	Pozitif Olabilirlik Oranı
LR-	Negatif Olabilirlik Oranı
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
JPN	Japanese Severity Score
WBC	White Blood Cell



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Pankreas anatomisi	5
4.1. Hasta akış şeması	32



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Hiperamilazeminin ayırıcı tanısı	15
2.2 Yüksek serum lipazıyla ilişkili durumlar	16
2.3 Akut pankreatitin şiddetini tahmin etmek için Ranson kriterleri	25
2.4 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) tanımlayıcı özellikleri	27
2.5 (Imrie's skor) Modifiye Glasgow II skoru kriterleri	28
2.7 Balthazar BT hastalık şiddet indeksi	29
4.1 Hastaların demografik özellikleri	33
4.2 Hastaların yatış, taburculuk oranları ve yatış gün sayısı	33
4.3 HAPS, NLO ve PLO'nun istatistiksel veri sonuçları	35
4.4 Kötü prognoz kriterlerine uyan hasta grubunun yaş, platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı ile diğer hasta grubunun karşılaştırılması	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karın ağrısı acil servislerde çok sık karşılaşılan bir yakınmadır. Acil servis başvuru yakınmalarının incelenip değerlendirildiği bir çalışmada acil servislere başvuru sebepleri arasında birinci neden olarak göğüs ağrısı gelmekteyken ikinci sırada ise karın ağrısı gelmektedir (1).

Karın ağrısı, akut abdominal patolojik sürecin en önemli semptomudur. Hastayı doktoruna getiren ve değerlendirmede en fazla özeni hak eden semptomdur. Yetenekli bir klinisyenin, yalnızca kapsamlı bir öykü ve fizik muayene değerlendirilmesiyle karın ağrısının kaynağını belirleyebileceği söylenmiştir. Bu amaca ulaşmak için ağrıya neden olan birçok karın hastalığının patogenezinin ve bunun iletildiği yolların tam olarak anlaşılması gerekir (2).

Karın ağrısı sebepleri içerisinde en önemlilerinden biri akut pankreatittir. Akut pankreatit, pankreas dokusunda gelişen ve diğer uzak organ sistemlerini etkileyebilen inflamatuvar bir süreçtir.

Akut pankreatit acil servise karın ağrısı ile başvuran hastalarda erken tanı ve tedavinin önemli olduğu hastalıklardan birisidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki gastrointestinal bozukluklar arasında hastaneye yatışların önde gelen nedenidir. Hastalığın şiddeti, konservatif tedavi gerektiren hafif hastalıktan yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi ve komplike hastalığa kadar geniş bir yelpazede değişmektedir. Akut pankreatit tanısı kolaydır, ancak en büyük zorluk, hastalığın seyrini ve sonucunu tahmin etmektir. Bu durum, bakım düzeyini belirlemek için önemlidir (3).

Akut pankreatitli tüm hastaların yaklaşık %15 ila 25'i orta derecede şiddetli akut pankreatit veya şiddetli akut pankreatit geliştirir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük bir epidemiyolojik araştırmaya göre, 1988 ve 2003 arasında akut pankreatitten ölüm oranı %12'den %2'ye düşmüştür. Bununla birlikte, ciddi hastalığı olan hasta alt gruplarında ölüm oranları çok daha yüksek kalmaktadır. Akut pankreatitin ciddiyetini tahmin etme çalışmaları, artan morbidite ve mortalite riski altındaki hastaları belirlemeye yardımcı olabilir, böylece yoğun bakım ünitelerine uygun erken triyaja ve spesifik müdahaleler için hasta seçimine

yardımcı olabilir (4). Bu amaca yönelik farklı tanı testleri ve skorlama sistemleri geliştirilmiş ve etkinlikleri araştırılmıştır. Ancak bu skorlamaların çoğu hastaneye başvuru anında hesaplanan parametrelerden oluşmamakta ve hastane yatışı sırasında hesaplanmaktadır. Hastaların başvuru anında hesaplanabilen ve hangi hastada kötüleşmenin daha olası olduğunu saptayabilen tanısal değerlendirmeler hafif seyredecek ve evde tedavisi de mümkün olabilecek olguların hastane yatışını önlemeye de yardımcı olacaktır.

Bu skorlama sistemlerinden HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) skoru tipik olarak başvurudan sonraki 30 dakika içinde hesaplanabilmesi ve rahat ulaşılabilen üç parametre ile hesaplanması sebebiyle başvuru anında kolaylıkla kullanılabilen bir skorlama sistemidir. Bu parametreler: rebound ve/veya defansın olmaması, normal hematokrit düzeyi ve normal serum kreatinin düzeyi. Bu skorlama sistemine hasta göre üç parametrenin 3'üne sahipse, muhtemelen hastaların zararsız bir hastalık seyri izleyeceği düşünülmüştür.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) ise son dönemlerde akut pankreatit prognoz değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir. Akut pankreatitte kötü prognoz, kontrol edilemeyen sistemik inflamatuvar cevabın (SIRS), çoklu organ yetmezliğine ilerlemesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Artan nötrofil ve azalan lenfosit oranları SIRS yanıtının şiddetlenmesi, sepsis ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle artmış nötrofil/lenfosit oranlarının sadece beyaz küre artışından daha spesifik olarak prognozu öngörmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. NLO'nun prognostik değerinin gösterildiği çalışmaların yanında literatürde PLO değerinin de prognostik olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (5).

Bu çalışmamızda acil serviste akut pankreatit tanısı konulan hastalarda HAPS, NLO ve PLO değerlerinin erken dönemde hastalık şiddetini ve prognozu saptamadaki önemi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Pankreas, tarihte ilk defa milattan önce (MÖ) 300’lerde Yunan anatomist Eudemos, Herophilus ve Erasistratos tarafından tanımlanmış ve bundan 400 yıl kadar sonra da Rufus tarafından “pankreas” adı verilmiştir. Pankreas kelimesi, kemik ve kıkırdak dokuların bulunmaması nedeniyle, pan (tüm) ve creas (et) kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Pankreas ana kanalı 1642’de Alman Doktor Johann Wirsung ve aksesuar pankreas kanalı ise 1724’te İtalyan anatomist Giovanni Domenico Santorini tarafından tanımlanmıştır (6, 7).

Günümüz tıp dünyasında pankreas ile alakalı birçok hastalık tanımlanmıştır. Pankreas dokusunun iltihabı olarak tanımlanan akut pankreatit bu hastalıklar içerisinde en sık rastlanılanıdır ve antik çağlardan bu yana bilinen bir hastalıktır (8).

Akut ve kronik pankreatitin tanımlanması ilk defa 1579’da Pare tarafından yapılmıştır. 1856’da Ancelet, akut pankreatit, pankreatik abse ve pankreatik gangrenin patolojik tanımını yapmıştır (9). 1856 yılında Claude Bernard tarafından pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjeksiyonu ile deneysel pankreatit modeli oluşturulmuştur (10). 1887 yılında Friedreich alkol ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. 1901 yılında Ope safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. 1929 yılında Elman akut pankreatit vakalarında serum amilaz seviyesinin yükseldiğini göstermiştir (11).

1992’de yapılan Atlanta sempozyumuna kadar süren pankreatit kavram tartışması pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreatik sepsis, pankreas absesi, pankreas çevresi sıvı birikimleri, psödokist gibi özgül ve ayrı kavramlar olarak vurgulanıp tanımlanmıştır (12).

2.2. Pankreas Anatomisi

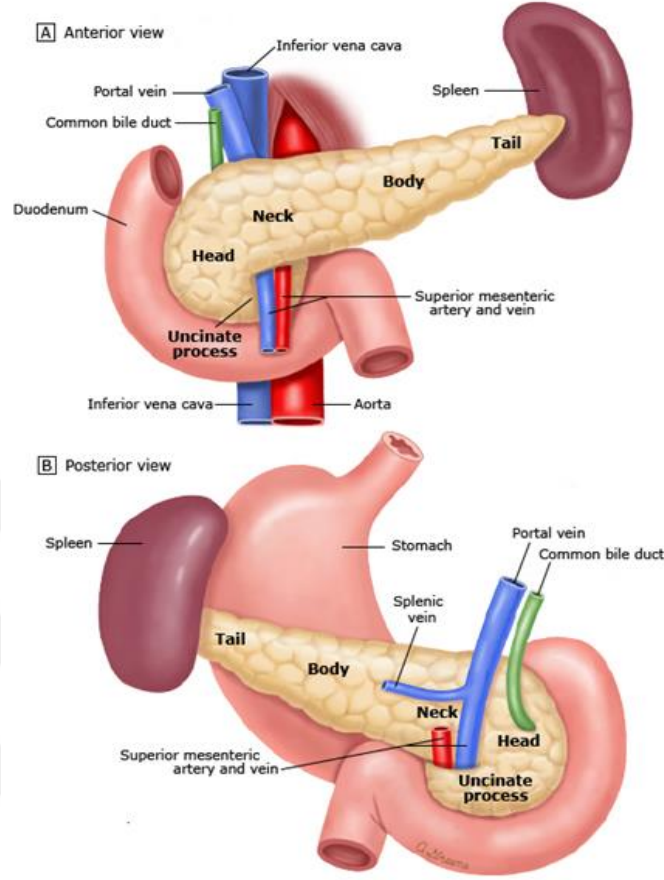
Pankreas, karın arka duvarında L1 ve L2 omurlarının gövdelerini çaprazlayan retroperitoneal olarak bulunan genişlemiş, yardımcı bir sindirim

bezidir. Pankreas, sağda duodenum ve solda dalak arasında üst karında enine doğru uzanır.

Pankreas 4 kısma ayrılır: Baş, boyun, gövde ve kuyruk.

Pankreasın başı, duodenumun C şeklindeki eğrisi ile çevrilidir. Safra kanalı başın posterosuperior yüzeyinde bir oluk içinde yer alır veya onun içerisine gömülüdür. Pankreasın gövdesi boyundan devam ederek aort ve L2 vertebra üzerinden geçer. Pankreasın gövdesinin ön yüzeyi periton ile kaplıdır, arka yüzeyi peritondan yoksundur ve aort, superior mezenterik arter (SMA), sol böbrek üstü bezi, sol böbrek ve böbrek damarları ile temas halindedir.

Pankreasın boynu kısadır. Pankreas salgılarını taşıyan ana pankreas kanalı (Wirsung), safra kanalı olan koledok ile birleşerek duodenumun inen kısmına açılan hepatopankreatik ampullayı oluşturur. Hepatopankreatik ampulla çevresinde, safra ve pankreas salgısının ampullaya akışını kontrol eden ve duodenal içeriğin ampullaya geri akışını engelleyen bir düz kas sfinkteri olan Oddi sfinkteri yer alır (13).



Şekil 2.1. Pankreas anatomisi (14)

2.3. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas, başlıca iki tip dokudan meydana gelmiştir. Bunlar:

1. Duodenuma sindirim sıvılarını salgılayan asinüsler
2. İnsülin ve glukagonu doğrudan kana salgılayan Langerhans adacıklarıdır.

Pankreas salgısı üç ana tip besinin sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Bu besinler, proteinler, karbonhidratlar ve yağlardır. Buna ek olarak, mideden duodenuma boşalan asit kimüsün nötralize edilmesinde önemli rol oynayan bikarbonat iyonlarını da bol miktarda içerir.

Proteinleri sindiren enzimler arasında en fazla bulunanı tripsindir. Karbonhidratlara etkili pankreas enzimi esas olarak pankreatik amilazdır. Yağ sindiriminin başlıca enzimlerinden birisi ise pankreatik lipazdır.

Pankreas sıvısındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa salgılanmadan önce aktif şekilde olmamaları önem taşır; çünkü aksi halde tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilirlerdi. Asinüslere proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen farklı bir madde daha salgırlar. Bu madde enzim granüllerini çevreleyen glandüler hücrelerin sitoplazmasında yapılır ve tripsinin salgı hücreleri içinde, asinüslerde ve pankreas kanallarında aktifleşmelerini önler.

Pankreas ciddi şekilde hasara uğradığında veya bir kanal tıklandığında, hasarlı alanda büyük miktarda pankreas salgısı birikir. Bu durumlarda, tripsin inhibitörünün etkisi bazen yetersiz kalabilir ve pankreas salgıları hızla aktive olarak pankreasın tümünü birkaç saat içinde sindirebilir. Bu durum şoka yol açması nedeniyle bazen ölümcüldür. Ölüme yol açmadığı durumlarda da genellikle ömür boyu pankreas yetmezliği ile sonuçlanır.

İnsan pankreasının yapısında 1-2 milyon adet Langerhans adacığı bulunur. Bu adacıklar, birbirlerinden morfolojileri ve boyanma özellikleri ile ayırt edilen, başlıca üç farklı tipte hücre olan alfa, beta ve delta hücrelerini içerir. Tüm hücrelerin yaklaşık %60'ını oluşturan beta hücreleri temel olarak adacıkların ortasında yer alır ve insülin yanında, insülinle salgılanan, ancak işlevi tam olarak bilinmeyen amilin hormonu salgılar. Toplam hücre sayısının %25 kadarını oluşturan alfa hücreleri glukagon, %10 kadarını oluşturan delta hücreleri ise somatostatin salgılar. Bunlara ek olarak PP hücresi adı verilen ve adacıklarda az sayıda bulunan diğer bir hücre tipi de işlevi henüz kesin olarak bilinmeyen pankreatik polipeptid adlı hormonu salgılar (15).

2.4.Akut Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatit, karın ağrısı ve kanda yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın inflamatuvar bir durumudur. Akut pankreatit, Amerika

Birleşik Devletleri'nde gastrointestinal kaynaklı hastaneye yatışların önde gelen nedenidir (16).

Pankreatitin patofizyolojisi hem pankreasta lokalize yıkımı hem de SIRS'ı içerir. Tetikleyici olay, asiner hücre içinde tripsinojenin tripsine erken aktivasyonudur. Bunun yüksek duktal basınçlardan (kanal tıkanıklığında olduğu gibi) ve kalsiyum homeostazı ve pH ile ilgili sorunlardan kaynaklanabileceği varsayılmaktadır. Tripsinojenin tripsine dönüşmesi sonrasında tripsin, elastaz ve fosfolipaz gibi enzimleri aktive eder. Bu enzimlerin erken aktivasyonu, lokalize doku hasarına ve Hasarla İlişkili Moleküler Modellerin (DAMPs) salınmasına yol açar. DAMPs salınması, nötrofillerin toplanmasına ve inflamatuvar kaskadın başlamasına neden olur. Bu inflamatuvar kaskad, akut pankreatitin sistemik belirtilerinden sorumludur ve sonuçta, akut pankreatitte morbidite ve mortalitenin ana nedeni olan multiorgan disfonksiyon sendromuna (MODS) neden olan mikrovasküler tromboz ile kapiller geçirgenliğin artmasına ve endotel hasarına yol açabilir.

Daha yakın zamanlarda, bazı kişilerde pankreatit için genetik bir yatkınlık olduğu da ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda sıklıkla tekrarlayan akut pankreatit ve kronik pankreatite ilerleme görülür.

2.5. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde raporlanan yıllık akut pankreatit insidansı 100.000 popülasyonda 4.9 ile 35 arasında değişmektedir (17). Akut pankreatit insidansı, artmış olan obezite ve safra taşı oranları sebebiyle dünya genelinde artmaktadır (18). Sigara içmek, bilinmeyen mekanizmalarla safra taşı ile ilişkili olmayan pankreatit riskini artırabilir ve alkolün pankreasta oluşturduğu hasarı güçlendirebilir (19-21).

Mevsimsel ya da haftalık akut pankreatit paterni gözlemlenmemiştir (22). Erkekler kadınlardan çok daha fazla etkilenir ve etkilenen ana yaş grubu 40-60 yaşlardır (23). Erkeklerin üstünlüğünün nedenleri muhtemelen alkolik pankreatit insidansının daha yüksek olması ve ayrıca kadınlarda erkeklere kıyasla safra taşı

prevalansının daha yüksek olmasına rağmen safra taşı pankreatitinin genellikle hem erkeklerde hem de kadınlarda eşit görülmesidir (18).

Genel popülasyonda akut pankreatitten ölüm oranı İsveç'te 100.000 popülasyonda 1,3, İngiltere'de 100.000 popülasyonda 0,9–1,6 ve İskoçya'da 100.000 popülasyonda 1,3 olarak tahmin edilmiştir (24-26). Çoğu hasta akut pankreatiti hafif şekilde geçirir ve hastalığı atlatır. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %20-30'unda pankreas nekrozu gelişir ve %25'inde ciddi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişir (27, 28). Akut pankreatitte mortalite genellikle ilk iki haftalık dönemde SIRS ve organ yetmezliğine bağlıyken, 2 hafta sonra genellikle sepsis ve komplikasyonlarına bağlıdır (29, 30). Bu hastalar yüksek ölüm riski altındadır ve mortalite %30'a kadar yüksek olabilir (27). Hastanede yatan hastalarda genel mortalite %10 civarındadır, ancak bildirilen rakamlar %2 ile %22 arasında değişmektedir. Yaşlı hastalarda mortalite (%15-25) genç hastalara (<%10) göre çok daha yüksektir. Birleşik Krallık'ta dokuz merkezden 631 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada akut pankreatit ölümleri %9 olarak bulunmuştur (31). Başka bir sistematik bir incelemede ise interstisyel ve nekrotizan pankreatitli hastalarda mortalite oranı sırasıyla %3 ve %17, genel mortalite ise yaklaşık %5'tir (32).

2.6. Akut Pankreatit Etyolojisi

Akut pankreatit patogenezinde rol almakta olan birçok etiyolojik faktör vardır. Bunlardan safra taşları ve kronik alkol kullanımı vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Safra taşları, akut pankreatit vakalarının %40 ila 70'ini oluşturan en yaygın nedenidir (33). Fakat safra taşı olan hastaların sadece %3 ila 7'sinde pankreatit gelişir (34). Safra taşlarının geçişinin pankreatite neden olduğu mekanizma bilinmemektedir. Safra taşı pankreatitinde olası başlatıcı olay olarak iki faktör ön plana çıkmıştır: Safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici olarak tıkanması nedeniyle safranin pankreas kanalına geri akışı; veya taş(lar)a bağlı olarak ampullada tıkanıklık veya taş geçişinden kaynaklanan ödemdir (35).

Safra taşı olan hastalarda akut pankreatit gelişme riski erkeklerde daha fazladır; bununla birlikte, safra taşı prevalansının daha yüksek olması nedeniyle

safrta taşı pankreatit insidansı kadınlarda daha yüksektir (36). Küçük safrta taşları, artan pankreatit riski ile ilişkilidir (37). Bir çalışmada, çapı 5 mm'den küçük olan taşların, büyük taşlara göre sistik kanaldan geçme ve ampullada tıkanmaya neden olma olasılığının önemli ölçüde daha fazla olduğu bulunmuştur (33).

Alkol, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki akut pankreatit vakalarının yaklaşık %25 ila 35'inden sorumlu olarak bulunmuştur (38). Alkol hücre içinde sindirim enzimlerinin erken aktivasyonu, serbest kalması ve birikmesine yol açar. Alkol, pankreatik kanallarda geçirgenliğini artırarak sindirim enzimlerinin parankime ulaşmasına ve bu sebeple pankreasın hasarına yol açar. Alkol pankreatik salgı içeriğindeki protein oranını artırır, tripsin inhibitör ve bikarbonat seviyesinin konsantrasyonunu ise azaltır. Bu durum nedeniyle oluşan protein tıkaçları pankreatik akımın durması ile sonuçlanır (39).

Sigara içmenin hem kendi başına hem de alkolle beraber kullanımında akut pankreatit ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu sonuçlar, tütün kullanımının akut ve kronik pankreatit riskini artırdığını ve artan sigara sayısı ve paket yılı ile pankreatit riski arasında doz-yanıt ilişkisi olduğunu düşündürmektedir (40).

Hipertrigliseridemi, 1000 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerindeki serum trigliserit konsantrasyonları akut pankreatit ataklarını hızlandırabilir, ancak daha düşük seviyeler de ciddiyete katkıda bulunabilir (41, 42). Hipertrigliseridemi, akut pankreatit vakalarının %1 ila 14'ünden sorumlu olabilir (43, 44). Lipoprotein metabolizmasının hem birincil (genetik) hem de ikincil (edinilmiş) bozuklukları, hipertrigliseridemi kaynaklı pankreatit ile ilişkilidir. Edinilmiş hipertrigliseridemi nedenleri arasında obezite, diabetes mellitus, hipotiroidizm, gebelik ve ilaçlar (örn., östrojen veya tamoksifen tedavisi, beta blokerler) bulunur (44).

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) uygulaması, tanısal ERCP uygulanan hastaların yaklaşık %3'ünde, terapötik ERCP uygulanan hastaların %5'inde ve Oddi manometrik sfinkter uygulanan hastalarda ise %25'e varan oranda akut pankreatit oluşur(45). Birden fazla operatör, hasta ve prosedürle ilgili faktörler, ERCP sonrası pankreatit riskini artırır. Önemli risk faktörleri arasında ERCP deneyiminin olmaması, Oddi sfinkter disfonksiyonu, zor kanülasyon ve terapötik (tanısal olmayan) ERCP performansı yer alır.

Genetik risk olarak bazı mutasyonlar tanımlanmıştır. Katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1 genindeki mutasyonlar, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir pankreatit formuyla sonuçlanır. CFTR genindeki mutasyonlar, otozomal resesif geçişli pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. CTRC'deki Mutasyonlar, kistik fibrozis ilişkili belirtileri olan veya olmayan pankreatite neden olabilir. SPINK1 geni mutasyonları pankreatit gelişiminde eşik düşürücü ve hastalık geliştirici olarak rol oynamaktadır (46).

İlaçlar sebebiyle gelişen akut pankreatit %5 altında izlenir (47). İlaça bağlı pankreatitin prognozu genellikle mükemmeldir ve mortalite düşüktür (48). İlaça bağlı pankreatitin mekanizmaları arasında immünolojik reaksiyonlar (örn., 6-merkaptopurin, aminosalisilatlar, sülfonamidler), doğrudan toksik etki (örn., diüretikler, sülfonamidler), toksik bir metabolitin birikmesi (örn., valproik asit, pentamidin , tetrasiklin), iskemi (örn., diüretikler, azatioprin), intravasküler tromboz (örn., östrojen) ve pankreas suyunun artan viskozitesi (örn., diüretikler ve steroidler) bulunmaktadır (49, 50).

Travma açısından değerlendirildiğinde künt veya penetran travmalar pankreasa zarar verebilir, ancak bu yaralanmalar pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle nadirdir (51, 52). Pankreas yaralanması akut kanal rüptürü ve pankreatik asit salınımına sebep olur. Pankreas duktal yaralanmalarının iyileşmesi, ana pankreas kanalının skarlaşmasına ve daralmasına yol açabilir ve sonuçta striktür sebebiyle bezde obstrüktif pankreatit ortaya çıkar.

Enfeksiyonlar açısından bakıldığında pankreatit, kabakulak, koksakivirus, hepatit B, sitomegalovirüs, varisella-zoster, herpes simpleks, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) viral etkenler, Mikoplazma, Lejyonella, Leptospira, Salmonella gibi bakteriler, Toksoplasma, Kriptosporidium, Ascaris gibi parazitler ve Aspergillus gibi mantarlarla ilişkilendirilmiştir (53, 54). Bu enfeksiyonların pankreatite yol açma sıklığına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bir seride, hastaneye yatırılan ve HIV için seropozitif olan 939 hastanın %4,7'sinde akut pankreatit meydana gelmiştir (55). Akut pankreatit, HIV enfeksiyonunun birincil bir parçası olabilir, ancak daha sıklıkla virüsü veya fırsatçı enfeksiyonları tedavi

etmek için alınan ilaçların (örn., pentamidin) bir komplikasyonu olarak veya fırsatçı enfeksiyonun kendisine bağlı olabilir (55, 56).

Biliyer obstrüksiyon yaratan periampuller divertikül ve pankreas tümörleri, hiperkalsemi, vasküler hastalıklar, anatomik ve fizyolojik pankreatik anomaliler, otoimmün nedenler ve cerrahi girişimler akut pankreatitin diğer nedenleri arasında yer almaktadır (57-59).

2.7. Akut Pankreatit Tanısı

Akut pankreatit tanısı Revize Atlanta Sınıflandırması tarafından tanımlanmıştır ve 3 kriterden en az 2'sinin karşılanması gerektirir (3, 60, 61):

1. Normalin üst sınırının üç katından fazla artmış olan bir lipaz veya amilaz seviyesi
2. Pankreatit ile uyumlu karın ağrısı (Akut pankreatit için tipik akut başlangıçlı sırta yayılan epigastrik tip ağrı)
3. Akut pankreatit ile uyumlu abdominal görüntüleme bulguları (en yaygın kullanılan kontrast maddeli bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) akut pankreatit için tipik bulgularının varlığı)

2.7.1. Akut Pankreatit Klinik

2.7.1.1. Tıbbi Hikâye

Akut pankreatit geçiren hastalarının çoğunda akut başlangıçlı kalıcı, şiddetli epigastrik ve sol üst kadranda karın ağrısı vardır (62). Bazı hastalarda ağrı sağ üst kadranda veya nadiren sol üst kadranda da olabilir.

Ağrının doğası, genellikle etiolojinin bir biliyer obstrüksiyon mu yoksa metabolik/toksikolojik bir neden mi olduğuna bağlı olarak değişebilir. Safra etiyojisi, daha sık olarak, daha akut bir başlangıçla arkaya doğru yayılan daha keskin ve daha iyi lokalize bir ağrı olarak tanımlanır; oysa alkol gibi metabolik ve toksikolojik nedenler genellikle daha yavaş ve genelleşmiş ağrıyla birlikte daha yavaş bir başlangıçlı ve daha kötü lokalizasyona sahip olabilir (3, 62). Alkole bağlı pankreatiti indüklemek için genellikle 5 yıldan fazla ağır alkol kullanımının gerekli

olduğu akılda tutularak, alkol kullanımı ve ilaçlarla ilgili kapsamlı bir öykü alınmalıdır. Sigara öyküsü de akut pankreatit için bir risk faktörü olarak önemlidir (3). Ağrı birkaç saat ile günler arasında devam eder ve oturarak veya öne eğilerek kısmen rahatlayabilir.

2.7.1.2. Fizik Muayene

Fiziksel bulgular akut pankreatitin şiddetine göre değişir. Hafif akut pankreatit geçiren hastalarda, epigastrium palpasyona çok az hassas olabilir. Buna karşılık, şiddetli pankreatit geçiren hastalarda, epigastriumda veya karın üzerinde daha yaygın olarak palpasyona karşı belirgin hassasiyet olabilir.

İnflamasyona sekonder bir ileusa bağlı olarak hastalarda abdominal distansiyon ve hipoaktif barsak sesleri olabilir.

Şiddetli akut pankreatit geçiren hastalarda pankreatite, plevral efüzyonlara veya akut respiratuar distres sendromuna sekonder diyafragma inflamasyonu nedeniyle dispne olabilir.

Hastalarda koledokolitiazise bağlı tıkanma sarılığı veya pankreas başında ödem nedeniyle skleral ikter olabilir.

Şiddetli pankreatit geçiren hastalarda ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon olabilir.

Akut pankreatit geçiren hastaların %3'ünde, retroperitoneal kanamanın meydana geldiği ciddi vakalarda, yanlarda ekimoz olarak Grey-Turners işareti mevcut olabilirken, Cullen işareti periton kanamasına sekonder periumblikal ekimoz olarak ortaya çıkabilir (63). Bu bulgular, spesifik olmamasına rağmen, pankreas nekrozu durumunda retroperitoneal kanamanın varlığını düşündürür (64).

Nadir durumlarda, hastalarda subkutan nodüler yağ nekrozu veya pannikülit olabilir. Bu lezyonlar sıklıkla ekstremit distallerinde ortaya çıkan ancak başka yerlerde de ortaya çıkabilen hassas kırmızı nodüllerdir. Ayrıca PPP (pankreatit, pannikülit, poliartrit) sendromu olarak adlandırılan poliartrit (bilek ve ayak bilekleri) de olabilir (65, 66).

Hastalar ayrıca altta yatan etiyolojiyi düşündüren bulgulara sahip olabilir. Örneğin, alkolik pankreatit geçiren hastalarda hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomlar ve kabakulak hastalarında parotis şişmesi mevcut olabilir.

2.7.1.3. Ayırıcı Tanı

Akut pankreatitin ayırıcı tanısı epigastrik karın ağrısının diğer nedenlerini içerir. Akut pankreatit, klinik özellikleri ve laboratuvar çalışmaları ile bu nedenlerden ayırt edilebilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda akut pankreatit teşhisi halen şüpheliyse, daha ileri değerlendirme için kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Ayırıcı tanı aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Peptik ülser
- Koledokolitiazis
- Kolanjit
- Kolesistit
- İleus
- Mezenter iskemi
- Perfore viscus
- Akut hepatit
- Renal kolik
- Aort diseksiyonu
- Diyabetik ketoasidoz
- Akut peritonit
- Miyokardiyal enfarktüs

Bu vakaların çoğunda, normalin üst sınırının 3 katı yüksek bir lipaz seviyesi, yüksek özgüllüğü nedeniyle karın ağrısının kaynağı olarak pankreatitin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Ultrasonografi kolesistiti ayırt etmeye yardımcı olurken, mezenterik iskemi riski yüksek olduğunda BT anjiyogram kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda, ağrı atipik olarak epigastrik olarak ortaya çıkabileceğinden kardiyak kaynak eş zamanlı olarak ekarte edilmelidir (3).

2.7.2. Akut Pankreatit Laboratuvar

Akut pankreatit seyrinin başlarında, pankreatik sindirim enzimlerinin sentez-salgı eşleşmesinde bir bozulma vardır; bir salgı blokajı varken sentez devam eder. Sonuç olarak, sindirim enzimleri asiner hücrelerden bazolateral membran yoluyla interstisyel boşluğa sızar ve daha sonra sistemik dolaşıma girer (67).

Serum amilaz: Serum amilaz, akut pankreatit başlangıcından itibaren 6 ila 12 saat içinde yükselir. Amilaz yaklaşık 10 saatlik kısa bir yarı ömre sahiptir ve komplike olmayan ataklarda 3 ila 5 gün içinde normale döner. Normalin üst sınırının üç katından fazla serum amilaz yükselmesi, akut pankreatit tanısı için %67 ila 83'lük bir duyarlılığa ve %85 ila 98'lik bir özgüllüğe sahiptir (68).

Bununla birlikte, alkolik pankreatit geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde parankiminin amilaz üretememesi nedeniyle serum amilazında normalin üst sınırının üç katından fazla yükselmeler görülmeyebilir ve hipertrigliseridemi ile ilişkili pankreatit geçiren hastaların %50'sinde de bu artış görülmeyebilir. Hipertrigliseridemi ile ilişkili pankreatitlerde trigliseritler amilaz testini etkiler (43). Amilazın yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle, pankreatit başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda akut pankreatit tanısı atlanabilir. Ek olarak, serum amilazındaki yükselmeler akut pankreatite özgü değildir ve başka durumlarda da görülebilir.

Tablo 2.1. Hiperamilazeminin ayırıcı tanısı (69).

Hastalık	Baskın amilaz izoformu
Pankreas hastalığı	Pankreas
Akut veya kronik pankreatit	
ERCP sonrası	
Psödokist	
Pankreas asidi	
Akut kolesistit	
Bağırsak hastalıkları	
Parotit	
Travma	
Ameliyat	
Radyasyon	
Kalkül	
Tıkanıklık	
Enfarktüs	
Ektopik amilaz üretimi ile malignite	Tükürük
Asidoz veya ketoasidoz	Tükürük veya pankreas
Böbrek yetmezliği	Tükürük ve pankreas
Makroamilazemi	Makroamilaz
Fallop tüpü hastalıkları	Tükürük
Rüptüre ektopik gebelik	
Salpenjit	

Serum lipaz: Serum lipaz, akut pankreatit için %82 ila 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir (68). Serum lipaz semptomların başlamasından 4-8 saat sonra yükselir, 24 saatte pik yapar ve 8-14 gün içinde normale döner (70).

Lipaz yükselmeleri, amilazdaki yükselmelere kıyas ile daha erken ortaya çıkar ve daha uzun sürmektedir ve bu nedenle özellikle ağrının başlangıcından >24 saat sonra başvuran hastalarda faydalıdır (71). Alkole sekonder pankreatit geçiren hastalarda serum lipaz değeri amilaz değerine oranla daha duyarlıdır. Ancak, spesifik olmayan lipaz yükselmeleri de bildirilmiştir (68, 72).

Tablo 2.2. Yüksek serum lipazıyla ilişkili durumlar (73)

Akut pankreatit
Kronik pankreatit
Böbrek yetmezliği
Akut kolesistit
Bağırsak tıkanıklığı veya enfarktüs
Duodenum ülseri
Pankreas taşı
Pankreas tümörleri
Tip 2 diyabet hastalığı
Diyabetik ketoasidoz
HIV hastalığı
HCV enfeksiyonu
Makrolipazemi
ERCP sonrası/travma
Sarkoidoz
Çölyak hastalığı
Enflamatuvar barsak hastalığı
İdiyopatik
İlaçlar

Kısaltmalar: ERCP= Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi; HCV=Hepatit C Virus; HIV= insan immün yetmezlik virüsü

Diğer enzimler: Tripsinojenden aktif tripsin üretmek için ayrılan beş amino asitli bir peptit olan tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), akut pankreatitte yükselir. Tripsin aktivasyonunun akut pankreatit patogenezinde erken bir olay olması muhtemel olduğundan, TAP erken akut pankreatitin saptanmasında ve akut pankreatitin ciddiyetinin bir göstergesi olarak yararlı olabilir (74, 75).

Erken akut pankreatitte üriner ve serum tripsinojen-2 seviyeleri yükselir. Ancak, akut pankreatit tanısındaki rollerini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (75).

Sistemik dolaşıma sızan ve serumda yükselen diğer pankreas sindirim enzimleri arasında tripsin, fosfolipaz, karboksipeptidaz, karboksilester lipaz, kolipaz ve pankreas izoamilazı bulunur.

İmmün aktivasyon belirteçleri: Akut pankreatitte granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, bir dizi sitokin ve inflamatuvar aracılardan salınmasına neden olur. Akut pankreatit, C-reaktif protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktörü (TNF) ve PMN elastazdaki yükselmelerle ilişkilidir (18). 48 saatte 150 mg/L'nin üzerindeki bir CRP seviyesi, şiddetli pankreatit ile ilişkilidir (76).

Diğer laboratuvar bulguları: Pankreatit geçiren hastalarda, intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvazasyonu nedeniyle hemokonsantrasyondan kaynaklanan lökositoz ve yüksek hematokrit olabilir. Yüksek kan üre nitrojeni (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler de oluşabilir.

2.7.3. Görüntüleme

Direkt radyografi: Akut pankreatitte radyografik bulgular, hafif hastalıkta dikkat çekici olmayandan, ince bağırsak segmentinin lokalize ileusuna (sentinel loop) veya daha şiddetli hastalıkta kolon kesme işaretine (colon cut-off sign) kadar değişir.

Akut pankreatit geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde toraks grafisinde hemidiyafram yükselmesi, plevral efüzyonlar, bazal ateletazi, pulmoner infiltratlar veya akut solunum sıkıntısı sendromu gibi anormallikler görülür (77).

Abdominal ultrasonografi: Akut pankreatit geçiren hastalarda, abdominal ultrasonografisinde pankreas yaygın olarak büyümüş ve hipoekoik görünür. Safra kesesi veya safra kanalında safra taşları görüntülenebilir. Peripankreatik sıvı görülebilir. Bununla birlikte, akut pankreatit geçiren hastaların yaklaşık %25 ila 35'inde ileusa bağlı bağırsak gazı, pankreas veya safra kanalının değerlendirilmesini engeller. Ek olarak, ultrasonografi pankreatitin pankreas dışı yayılımını net olarak tanımlayamaz veya pankreas içindeki nekrozu tanımlayamaz (78).

Abdominal bilgisayarlı tomografi: BT taraması, ciddi AP'den şüphelenildiğinde muhtemelen en sık kullanılan radyolojik incelemedir. Pankreatik nekroz ve ekstrapankreatik inflamasyon aramak için kullanılır. İntravenöz

kontrastlı BT, nekroz ve eksüda alanları artmadığı için ödematöz ve nekrotizan pankreatit arasında ayrım yapar. Şiddetli pankreas nekrozunun teşhisi için BT ultrasonografiden daha değerlidir (bir raporda %90'a karşı %73) (79).

Karın ağrısının başlamasından üç veya daha fazla gün sonra yapılırsa, kontrastlı BT taraması pankreas nekrozunun varlığını ve derecesini ve lokal komplikasyonları güvenilir bir şekilde belirleyebilir ve hastalığın ciddiyetini tahmin edebilir (80).

Kontrastlı abdominal BT taramasında bazen bir ortak safra kanalı taşı görüntülenebilir. Altta yatan pankreas kanseri olan hastalarda pankreas kitlesi görülebilir ve intraduktal papiller müsinöz neoplazisi veya kistik neoplazmi olan hastalarda pankreas kanalının yaygın dilatasyonu veya kistik lezyon görülebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme: Akut pankreatit geçiren hastalarda yağ baskılanması, pankreas bezinin yaygın veya fokal genişlemesi ve pankreas nekrozunun varlığını gösterir. MRG'nin erken akut pankreatit tanısı için kontrastlı abdominal BT taramasına kıyasla daha yüksek duyarlılığı vardır ve pankreatik ve safra kanallarını ve akut pankreatitin komplikasyonlarını daha iyi karakterize edebilir (81, 82). MRG'nin radyasyon gerektirmeme avantajı vardır ve gadolinyum, iyotlu kontrast ile karşılaştırıldığında daha düşük nefrotoksisite riskine sahiptir (83-85). Ek olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda, kontrastsız bir MRG pankreas nekrozunu belirleyebilir.

Bununla birlikte, MRG'nin, kalite ve teknik olarak sonuçlarındaki değişkenliğin operatöre bağımlı olma dezavantajı vardır ve kullanımı, yerel uzmanlık ve mevcudiyet ile sınırlıdır. Ek olarak, MRI, BT taramasına kıyasla daha uzun bir tarama süresine sahiptir ve bu da kritik hastalarda çalışmayı zorlaştırır.

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatogram (MRCP): Pankreatik ve hepatobiliyer sistemin (karaciğer, safra yolları, safra kesesi, pankreas ve pankreas kanalı) anatomisi ve hastalıkları hakkında detaylı bilgi verebilen non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden biridir. Pankreas ve safra yollarında olabilecek, darlık, taş, tümör basıları gibi durumları göstermek için kullanılır. MRCP, girişimsel bir işlem değildir, sadece teşhis amacı ile kullanılır. Manyetik rezonans

kolanjiyopankreatogram (MRCP), koledokolitiazisin saptanması için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatogram (ERCP) ile karşılaştırılabilir (85).

Endoskopik ultrasonografi: Endoskopik ultrasonografi (EUS), endoskopi ve ultrasonografinin bir kombinasyonudur. EUS, gastrointestinal sistem, pankreas, posterior mediasten ve retroperiton lezyonlarını görselleştirmek ve örneklemek için kullanılabilir. EUS genellikle özofagus, mide, pankreas ve rektum kanserleri gibi gastrointestinal maligniteleri evrelemek için kullanılır (86).

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP): Özel bir yandan görüşlü üst endoskopun duodenuma yönlendirildiği ve aletlerin ampulla Vater içinden safra ve pankreas kanallarına geçmesine izin veren gelişmiş bir endoskopik prosedürdür. Kanallar bir kontrast madde enjekte edilerek opaklaştırılır, böylece radyografik görüntüleme ve terapötik müdahalelere izin verilir. ERCP kılavuzluğundaki müdahaleler, çeşitli pankreatikobiliyer bozuklukların tedavisi için kullanılır (örneğin, safra kanalı taşlarının çıkarılması, safra tıkanıklığının giderilmesi).

2.8. Akut Pankreatitin Sınıflandırması

1992 yılında akut pankreatit için Atlanta sınıflaması kullanıma girmiştir. Bu sınıflama ile farklı disiplinleri ortak bir dile dönüştürmüştür. Sınıflama sayesinde akut pankreatit sürecinde oluşan farklı sıvı koleksiyonları tanımlanmıştır. Sınıflama içerisinde “pankreatik abse”, “psödokist”, “akut” gibi terminolojik terimler bulguları tanımlamak için kullanılmıştır. Atlanta sınıflaması başarılı bir şekilde uzun süre kullanılmış ama akut pankreatit tanısı, patofizyolojisi ve tedavisindeki yenilenmeler ortaya yeni bir sınıflama ihtiyacı çıkarmıştır. Bundan dolayı 2012 yılında bu kriterler yenilenmiş ve yeniden kullanıma girmiştir. Revize Atlanta kriterleri, akut pankreatitin bulgularını morfolojik bir değerlendirme ile tanımlamaktadır (87, 88).

Revize Atlanta kriterleri doğrultusunda intravenöz kontrastlı BT yüksek duyarlılık ve hızlı yapılabilmesi nedeniyle temel görüntüleme modalitesidir. İntravenöz kontrastlı BT hem tanı hem de olası komplikasyonların gösterilmesinde

yüksek güvenilirlik ve duyarlılık ile kullanılabilir. Akut pankreatit komplikasyonlarını değerlendirmek için ilk 72 saat sonrası ideal zamandır (89).

Revize Atlanta sınıflandırma sistemi, akut pankreatiti iki geniş kategoriye ayırır.

1. İnterstisyel ödemli pankreatit: Pankreatik parankim ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterize olup ve tanınabilir doku nekrozu olmayan morfolojik yapı interstisyel ödematöz akut pankreatit olarak tanımlanır.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi kriterleri:

- İntravenöz kontrast madde ile pankreas parankim artışı
- Peripankreatik nekroz bulgusu yok

2. Nekrotizan pankreatit: Pankreatik parankimal nekroz ve/veya peripankreatik nekroz ile ilişkili inflamasyon ile karakterize morfolojik yapı nekrotizan akut pankreatit olarak tanımlanır.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi kriterleri:

- İntravenöz kontrast madde ile pankreatik parankim artışının olmaması ve/veya
- Peripankreatik nekroz bulgularının varlığı

Revize Atlanta sınıflaması doğrultusunda akut pankreatitin lokal komplikasyonları aşağıda belirlenmiştir (88).

- Akut peripankreatik sıvı toplanması
- Pankreas psödokisti
- Akut nekrotik koleksiyon
- Duvarlı nekroz

Şiddetine göre, akut pankreatit aşağıdakilere ayrılır:

Hafif akut pankreatit: Organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonların olmaması ile karakterize pankreatittir.

Orta şiddetli akut pankreatit: Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve/veya kalıcı organ yetmezliği olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyonlar (>48 saat) ile karakterize pankreatittir.

Şiddetli akut pankreatit: Bir veya birden fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize pankreatittir.

2.9. Akut pankreatit prognoz

Akut pankreatit geçiren tüm hastaların yaklaşık %15 ila 25'i orta derecede şiddetli veya şiddetli akut pankreatite dönüşür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük bir epidemiyolojik araştırmaya göre, 1988 ve 2003 arasında akut pankreatitten ölüm oranı %12'den %2'ye düşmüştür. Bununla beraber, ciddi hastalığı olan hasta alt gruplarında ölüm oranları çok daha yüksek kalmaktadır. Ciddiyetini tahmin etme yeteneği, artan morbidite ve mortalite riski altındaki hastaları belirlemeye yardımcı olabilir, böylece yoğun bakım ünitelerine uygun erken triyaja ve spesifik müdahaleler için hasta seçimine yardımcı olabilir (4).

Klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerine, çeşitli şiddet derecelendirme sistemlerine ve serum belirteçlerine dayalı olarak akut pankreatitin şiddetini tahmin etmek için çok sayıda tahmine dayalı model geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları, hastaların triyajına yardımcı olmak için başvuru sırasında yapılabilirken, diğerleri ancak ilk 48 ila 72 saat veya daha sonra elde edilebilir.

Bununla birlikte, bu öngörücü modellerin özgüllüğü düşüktür (yani, yüksek yanlış pozitif oranları), bu, orta şiddetli akut pankreatit ve şiddetli akut pankreatit düşük prevalansı ile birleştiğinde, düşük pozitif öngörücü değerlerle sonuçlanır (90-92). Orta şiddetli akut pankreatiti tahmin etmeye çalışan çalışmalar bunu şiddetli akut pankreatitten ayıramamıştır (93). İlk 24 ila 72 saat boyunca hem orta şiddetli akut pankreatiti hem de şiddetli akut pankreatiti öngörmede doğru olan öngörücü belirteçleri veya araçları tanımlamaya ihtiyaç vardır (94). Ek olarak, bu tür araçları kullanan ve kullanmayan gruplarda klinik sonuçların ölçülmesi de gereklidir, ancak klinik olarak yalnızca akut pankreatiti tedavi etmek için bir ilaç veya başka bir spesifik tedavi mevcutsa geçerlidir. Gelecekteki öngörücü modellerin ek faktörleri (örneğin, biyobelirteçler, genetik polimorfizmler ve mutasyonlar ve proteomik ve metabolomik modeller) ve analiz yöntemlerini içermesi gerekecektir (95).

2.9.1. Klinik öngörüler

İleri yaş: Çeşitli çalışmalar, farklı raporlarda yaş sınırı 55 ile 75 arasında değişse de ileri yaşın daha kötü bir prognozun habercisi olduğu sonucuna varmıştır (32, 96). Açıklayıcı bir çalışmada, 75 yaşından büyük hastaların, 35 yaş ve altındaki hastalara kıyasla 2 hafta içinde 15 kattan fazla ölme riski olduğunu ve 91 gün içinde ise 22 kattan fazla ölme riski olduğunu belirtmiştir (96).

Cinsiyet: Çoğu raporda hastanın cinsiyeti sonucun bir göstergesi olmamıştır (32).

Alkolik pankreatit: Pankreatitin bir nedeni olarak alkol, bazı raporlarda artmış pankreas nekrozu riski ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir (96, 97).

Semptom başlangıcına kadar olan kısa zaman aralığı: Semptomların başlangıcı ile 24 saatten az hastaneye yatış arasındaki zaman aralığının yanı sıra rebound hassasiyeti ve/veya defans durumu, en az bir raporda artan pankreatit şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (98).

Obezite: Birçok çalışma obezitenin (vücut kitle indeksi >30 olarak tanımlanır) şiddetli akut pankreatit için bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. 739 hastayı içeren bir meta-analize göre de desteklenmektedir (99).

Organ yetmezliği: Erken ve kalıcı organ yetmezliği, hastanede uzun süre kalış süresinin ve artan mortalitenin güvenilir bir göstergesidir. Bir raporda, başvurudan sonraki 72 saat içindeki organ yetmezliği, genişlemiş pankreas nekrozu varlığı ve %42'lik bir ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (100). Sonraki birkaç çalışma, organ yetmezliğinin evrimi ve klinik seyrinin, olumsuz sonuçların daha doğru bir tahmincisi olduğunu bulmuştur. Bir çalışmada, kalıcı ve kötüleşen (≥ 48 saat) organ yetmezliği, sırasıyla %21 ve %55'lik ölüm oranlarıyla ilişkilendirmiştir (101). Kalıcı organ yetmezliği, şiddetli akut pankreatit için güvenilir bir kriter olarak yaygın olarak kabul edilmektedir. Kalıcı organ yetmezliği (şiddetli akut pankreatit) ve enfekte pankreas nekrozunun öngörücülerinin sistematik bir incelemesi, 48 saatlik başvurudan sonra kalıcı organ yetmezliğinin öngörülmesi için kan üre nitrojeninin ve enfekte pankreas nekrozunun öngörülmesi için prokalsitoninin yararlı olduğunu bulmuştur. Ancak, başvurudan sonraki 48 saat içinde kalıcı organ yetmezliğinin bir göstergesi yoktur (92).

2.9.2. Laboratuvar ve radyolojik tahminler

Hemokonsantrasyon: Akut pankreatit, önemli üçüncü boşluk kayıplarına neden olarak hemokonsantrasyon ve yüksek hematokrit ile sonuçlanır. Akut pankreatit şiddetinin bir göstergesi olarak hematokriti değerlendiren çalışmalar değişken sonuçlar üretmiştir. Tutarsızlıklar, kesim noktası olarak seçilen değerlerdeki ve bunların elde edildiği zamandaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu farklılıklara rağmen, başvuru sırasında ve ilk 24 saat içinde normal veya düşük hematokrit değerlerinin genellikle daha hafif bir klinik seyir ile ilişkili olduğu görülmektedir (102-105).

C-reaktif protein (CRP): Karaciğer tarafından interlökin-1 ve interlökin-6'ya yanıt olarak yapılan akut faz reaktanlarından biridir. 48 saatte 150 mg/L'nin üzerindeki CRP seviyeleri, ağır hastalıktan hafif hastalığı ayırt eder. 48 saatte, 150 mg/L'nin üzerindeki CRP, şiddetli akut pankreatit için sırasıyla %80, 76, 67 ve 86'lık bir duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değere sahiptir (76).

Kan üre nitrojeni (BUN): Hastane temelli büyük bir kohortta, kan üre nitrojeni (BUN) seri ölçümleri, akut pankreatit için mortaliteyi tahmin etmekte en güvenilir rutin laboratuvar testi olarak saptanmıştır. İlk 24 saat boyunca BUN'daki 5 mg/dL'lik her artış için, mortalite için ayarlanmış odds ratio (OR) 2.2'dir (106).

Serum kreatinin: İlk 48 saat içindeki yüksek serum kreatinin düzeyi pankreas nekrozu gelişimini öngörebilir. 129 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk 48 saat içinde 1,8 mg/dL'den yüksek bir tepe kreatinin, pankreas nekrozu gelişimi için %93'lük bir pozitif prediktif değere sahiptir (107). Bununla beraber, Almanya'da yapılan bir çalışma ise, normal bir kreatininin pankreas nekrozu gelişimi için yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermesine rağmen bu ilişkiyi bulamamıştır (108).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO): Nötrofillerin azalma derecesi akut pankreatitin prognozunun iyileşmesi ile ilişkiliyken, lenfosit artışının derecesi hastalığın şiddeti

ile ilişkilidir. Akut pankreatitte kötü prognoz, kontrol edilemeyen SIRS, çoklu organ yetmezliğine ilerlemesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Artan nötrofil ve azalan lenfosit oranları SIRS yanıtının şiddetlenmesi, sepsis ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle artmış nötrofil/lenfosit oranlarının sadece beyaz küre artışından daha spesifik olarak prognozu öngörmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. NLO, enflamatuvar ilerlemenin derecesine hızlı bir şekilde yanıt vermek için nötrofil ve lenfosit sayılarını kullanan ve akut pankreatitin ciddiyetini belirlemek için yararlı bir öngörücü belirteç olarak hizmet eden daha kapsamlı bir biyobelirteçtir. Akut pankreatitin pankreasın hızlı başlayan bir enflamasyonu olduğu iyi bilinmektedir ve akut pankreatitin şiddetinin etkili bir şekilde öngörülmesi, akut pankreatit hastalarının yeterli tedaviyi daha erken almasına yol göstererek daha iyi bir prognoza katkıda bulunabilir. Eski yıllarda lökosit değeri ve diğer başka parametreleri içeren skorlama sistemleri daha çok kullanılmakta iken, son yıllarda NLO değerinin akut pankreatit şiddetinin bağımsız belirteci olarak kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar literatürde yer almaktadır (5).

Platelet-lenfosit oranı (PLO): NLO'nun prognostik değerinin gösterildiği çalışmaların yanında literatürde PLO değerinin de prognostik olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. İnflamasyon sürecinde mikrovasküler disfonksiyon da geliştiği için platelet oranları da inflamatuvar bir gösterge olarak değişmektedir. Bu belirteçlerin özellikle inflamasyon yanıtını gösterdiği düşünülmektedir. Son zamanlarda, PLO-NLO kombinasyonunun hastalık prognozunu tahmin etmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (109).

Diğer serum belirteçleri: Prokalsitonin en hızlı genel akut faz reaktanıdır. Bir doğrulama çalışmasında, prokalsitonin şerit testi, şiddetli akut pankreatiti öngörmede %86'lık bir doğruluğa sahiptir. TAP, tripsin aktive edildiğinde tripsinojenin amino terminal ucundan ayrılır. TAP, akut pankreatitte en çok çalışılan aktivasyon peptididir. Avrupa'daki çok merkezli bir çalışma, semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde üriner TAP ile %58'lik bir duyarlılık ve %73'lük özgüllük bulmuştur (110).

2.9.3. Skorlama sistemleri

Birçok skorlama sistemi bildirilmiştir ancak hiçbirinin yeterli ve mükemmel olduğu kanıtlanmamıştır (111, 112). Kurumlar arası karşılaştırmalar ve raporlamalar amacıyla hastaları gruplamak faydalı olsa da bunların hiçbirisi akut pankreatitin şiddetini tahmin etmede yüksek doğruluğa sahip değildir.

2.9.3.1. Ranson kriterleri

Ranson kriterleri, akut pankreatit şiddeti için ilk geliştirilen puanlama sistemlerinden biridir (113). Ranson kriterleri 11 parametreden oluşmaktadır. Faktörlerden beşi başvuru sırasında, altısı ise sonraki 48 saat içinde değerlendirilir. Artan skorla mortalite artar. 11 bileşen skoru kullanılarak, skor <3 olduğunda mortalite %0 ila 3, skor ≥ 3 olduğunda mortalite %11 ila 15 ve skor ≥ 6 olduğunda mortalite %40 olarak bulunmuştur (32). Sistem kullanılmaya devam etse de 110 çalışmanın meta-analizine bakılarak Ranson skorunun şiddet belirlemede zayıf bir prediktör olduğu bulunmuştur (114).

Tablo 2.3. Akut pankreatitin şiddetini tahmin etmek için Ranson kriterleri (115).

0 saat	
Yaş	>55
Beyaz kan hücresi sayısı	$>16.000/\text{mm}^3$
Kan şekeri	$>200 \text{ mg/dL}$ (11.1 mmol/L)
Laktat dehidrogenaz	$>350 \text{ U/L}$
Aspartat aminotransferaz (AST)	$>250 \text{ U/L}$
48 saat	
Hematokrit	≥ 10 düşüş
Kan üre nitrojen	Sıvılara rağmen $\geq 5 \text{ mg/dL}$ ($1,8 \text{ mmol/L}$) artış
Serum kalsiyumu	$<8 \text{ mg/dL}$ (2 mmol/L)
Parsiyel oksijen basıncı (pO_2)	$<60 \text{ mmHg}$
Baz açığı	$>4 \text{ MEq/L}$
Sıvı sekestasyonu	$>6000 \text{ mL}$

1 ile 3 kriterin varlığı hafif pankreatiti temsil eder; dört veya daha fazla kriter durumunda ölüm oranı önemli ölçüde artar.

2.9.3.2. APACHE II skoru (Acute Physiology and Chronic Health Examination)

APACHE II skoru, orijinal olarak yoğun bakım ünitelerindeki kritik durumdaki hastalar için geliştirilmiştir. 12 fizyolojik ölçüme ekstra olarak yaş ve kronik hastalık durumu hesaplanmaktadır. Akut pankreatitte muhtemelen en çok çalışılan şiddet skoruması sistemidir. Şiddetli akut pankreatiti öngörmek için iyi negatif prediktif değeri ve mütevazı pozitif prediktif değeri vardır ve günlük olarak yapılabilir. İlk 48 saat içinde azalan değeri hafif bir atağı, artan değeri ise ağır bir atağı düşündürür. Çalışmalar, eğer skor <8 puan ise mortalitenin %4'ten az olduğunu ve eğer skor >8 puan ise mortalitenin %11-18 olduğunu göstermektedir (32).

APACHE II skorunun bazı sınırlamaları, kullanımının karmaşık ve zahmetli olması, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapmaması, steril ve enfekte nekroz arasında ayırım yapmaması sebebiyle ilk 24 saatte zayıf bir prognoz belirleyici değeri sahiptir (32).

2.9.3.3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu skoru (SIRS)

SIRS varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir (116). İlk çalışmalar, pankreatitin ciddiyetini güvenilir bir şekilde tahmin edebildiğini ve her gün yatak başında kolayca uygulanabilmesi gibi ek bir avantaja sahip olduğunu belirtmiştir (101). Bir doğrulama çalışmasında, başlangıçtan beri devam eden SIRS mevcutsa mortalite %25, başlangıçta SIRS mevcut sonrasında yoksa mortalite %8, başlangıçta SIRS yok ise %0 olarak belirlenmiştir (117). Başka bir çalışmada ise birinci günde akut pankreatit ve üç veya dört SIRS kriteri olanların birinci günde SIRS kriteri olmayanlara göre akut pankreatitin şiddetinin daha yüksek olduğunu bulmuştur (118). SIRS skorumasının ucuz ve kolay uygulanabilir olması sayesinde genellikle kullanılmaktadır.

Tablo 2.4. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) tanımlayıcı özellikleri (119)

Aşağıdaki koşullardan iki veya daha fazlası:
Sıcaklık >38,3 °C veya <36,0 °C
>90 atım/dakika kalp atış hızı
>20 nefes/dakika solunum hızı veya <32 mmHg PaCO ₂
>12.000 hücre/mm ³ , <4000 hücre/mm ³ veya >%10 olgunlaşmamış (bant) formların WBC sayısı

2.9.3.4. BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) skoru

BISAP Akut pankreatit yatak başı şiddet indeksinin geliştirilmesi, 2000 ile 2001 yılları arasında 17.922 akut pankreatit vakasına dayanmaktadır ve 2004 ile 2005 yılları arasında 18.256 vakada doğrulanmıştır. Hastalara ilk 24 saat içinde aşağıdakilerin her biri için 1 puan verilir: BUN >25 mg/dL, bilinç bozukluğu, SIRS (SIRS skoruyla aynı kriterler kullanılır), yaş >60 yıl veya plevral efüzyon varlığı. Sıfır puanı olan hastalarda ölüm oranı %1'den az iken, beş puan alan hastalarda ölüm oranı %22'dir. Doğrulama kohortunda, BISAP skoru, mortaliteyi tahmin etmek için APACHE II skoru ile benzer test performans özelliklerine sahip bulunmuştur. Diğer skoreleme sistemlerinin çoğunda bir sorun olduğu gibi, BISAP skorunda hastanede kalış süresi, yoğun bakımda bakım ihtiyacı veya müdahale ihtiyacı gibi sonuçları tahmin etmede doğrulanmamıştır (120).

185 hastayı içeren bir doğrulama çalışması, BISAP skorunun performans olarak APACHE II, Ranson kriterleri ve BT şiddet indeksi sistemine benzer olduğunu bulmuştur (121).

2.9.3.5. HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)

HAPS skoru tipik olarak başvurudan sonraki 30 dakika içinde hesaplanabilir ve üç parametreyi hesaba katar: rebound ve/veya defansın olmaması, normal hematokrit ve normal serum kreatinin. 394 hastadan oluşan bir kohortta türetilmiş ve 452 hastadan oluşan bir kohortta doğrulanmıştır. Bu skoreleme, 204 hastanın

200'ünü (%98) doğru bir şekilde tanımlamıştır (122). Hastalar üç parametrenin hepsine sahipse, muhtemelen hastaların zararsız bir seyir izleyeceği düşünülmüştür.

2.9.3.6. Imrie skoru (Modifiye Glasgow II skorlama sistemi)

Akut pankreatit şiddeti açısından değerlendirildiğinde Imrie skoru %56-85 sensitiviteye sahiptir; bu sebeple Ranson skorlamasından daha doğru sonuçlar verdiği için dolayı daha çok önerilmektedir. 8 adet laboratuvar parametresi değerlendirilerek hesaplanmakta, skor ≥ 3 ise ciddi akut pankreatit olarak kabul edilmektedir (123).

Tablo 2.5. Imrie skoru (Modifiye Glasgow II skoru kriterleri) (123).

İlk 48 saat içinde	
Parsiyel oksijen basıncı (pO ₂)	<60 mmHg
Yaş	>55
Beyaz küre sayısı	>15.000/mm ³
Kalsiyum	<8 mg/dL
Renal fonksiyon (BUN)	>16 mg/dL
Enzimler (LDH, AST)	>600, >200 U/L
Albümin	<3,2 mg/dL
Glukoz	

2.9.3.7. Bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (Balthazar skoru)

Nekroz, inflamasyon ve sıvı koleksiyonlarının varlığına dayalı olarak bir BT şiddet skoru (Balthazar skoru) geliştirilmiştir. Bir doğrulama çalışmasında, herhangi bir derecede pankreas nekrozu ile mortalite %23 ve hiç nekroz olmadan mortalite %0 olarak belirtilirken, nekroz alanı >%30 olması ile morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişki belirtilmiştir (124).

BT şiddet indeksi ile değerlendirilen akut pankreatit geçiren 268 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, BT şiddet indeksi >5 olan hastaların <5 olanlara göre ölüm olasılığının sekiz kat, hastanede yatış süresinin 17 kat ve ameliyat geçirme olasılığı 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (125). Balthazar skorlamasına göre ≥ 6 skor durumu ciddi hastalık riskini göstermektedir.

Tablo 2.7. Balthazar BT hastalık şiddet indeksi (126)

BT bulgularına dayalı derecelendirme		
Seviye	Bulgular	Puan
A	Normal pankreas- normal boyut, keskin bir şekilde tanımlanmış, pürüzsüz kontur, homojen güçlendirme, güçlendirme olmadan retroperitoneal peripankreatik yağ	0
B	Pankreasta fokal veya yaygın genişleme, kontur düzensizlik gösterebilir, kontrastlanma homojen olmayabilir ancak peripankreatik inflamasyon yoktur.	1
C	İç pankreas anormallikleri ile peripankreatik inflamasyon	2
D	Pankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitonda iki veya daha fazla büyük gaz birikimi	4
Kontrastlı BT'ye dayalı nekroz skoru		
Nekroz (%)		Puan
0		0
<33		2
33-50		4
≥50		6

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, yıllık erişkin hasta başvuru sayısı yaklaşık 110 bin olan, üçüncü basamak olarak hizmet veren Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde geriye dönük olarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 25.05.2022, Karar No: KAEK-365) (EK-1: Etik Kurul Kararı Örneği).

Çalışma hastalarının belirlenmesi

Hastane Başhekimliği'nden veri kullanım izni alınmasının ardından, hastane bilgi yönetim sistemi (MIA-MED®) tarandı. İlk aşamada 01.01.2019 ile 01.03.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve lipaz testi çalışılan hastalar belirlendi. Bu hastaların içinden lipaz testi laboratuvar referans değerinden yüksek olan ve sisteme ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) kodlarına göre K85 kodu (Akut pankreatit) veya R10 kodu (Abdominal ve pelvik ağrı) ile kayıt edilen hastalar belirlendi. Belirlenen hastaların dosya kayıtları incelenerek, öykü ve fizik muayene bulgularına, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına, yatış bilgilerine ve çıkış özetlerine bakılarak akut pankreatit tanısı alanlar çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

16 yaşın altındaki hastalar, yapılan dosya taramasında tanısının akut pankreatit olmadığı anlaşılan hastalar (sistemde yanlış tanı kodlaması), çalışma için kaydedilmesi planlanan verileri eksik olan hastalar çalışma evreninden çıkarıldı. Hastaneden taburcu edildikten sonra bir hafta içerisinde tekrar başvuran hastalar da aynı atak kabul edilerek ikinci başvuruları çalışma evreninden çıkarıldı.

Verilerin kaydedilmesi

Çalışmada değerlendirilen hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), fizik muayene bulguları (defans, rebound varlığı), laboratuvar sonuçları (nötrofil/lenfosit oranı-NLO, Platelet lenfosit oranı-PLO), hastane yatışı olup olmadığı, yatırılan hastaların yatış süreleri, yatırıldıkları servis, yoğun bakım yatışı varlığı, nekrotizan pankreatit, operasyon ve ölüm gelişip gelişmediği bilgileri

kaydedildi. Tüm hastaların NLO ve PLO değerleri de hesaplanarak veri formuna kaydedildi.

HAPS hesaplanırken peritonit bulgularının (rebound ve/veya defans) varlığı, normal hematokrit ve normal serum kreatinin düzeyleri kullanıldı. Serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin altında, hematokrit değerinin erkek hastalarda %43, kadın hastalarda %39.6'nın altında olması normal olarak değerlendirildi. Fizik muayenesi normal, hematokrit ve kreatinin belirlenen düzeylerin altında saptananlar HAPS- (negatif) olarak gruplandı. Bu bulgulardan en az bir tanesi normal olmayanlar HAPS+ (pozitif) olarak gruplandı.

Yoğun bakım yatışı gereken, nekrotizan pankreatit gelişen, ölüm gerçekleşen hastalar kötü prognozlu ciddi seyirli pankreatit olarak sınıflandı. HAPS, NLO ve PLO değerlerinin ciddi seyirli pankreatit gelişecek hastaları belirlemedeki değeri araştırıldı.

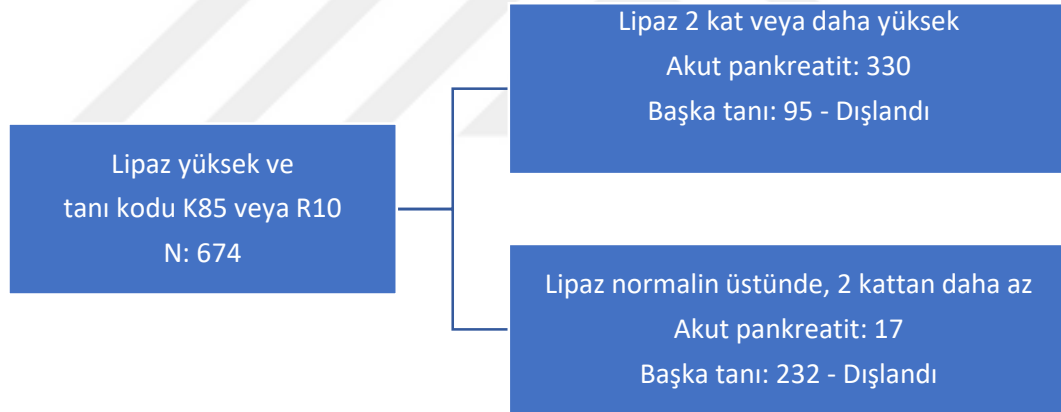
İstatiksel Analiz

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri, sürekli değişkenler için ortalama±standart deviasyon (SD) ve kategorik değişkenler için yüzde (%) olarak ifade edildi, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca değerleri değerlendirildi. Çalışmada normallik analizi için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan veriler için gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

NLO ve PLO'nun ciddi seyirli pankreatit gelişecek hastayı öngörmek için kullanılabilecek eşik değerlerini saptayabilmek amacıyla Receiver-operating characteristic (ROC) eğrileri ve eğri altında kalan alan (the area under the curves – AUC) hesaplandı. Belirlenen eşik değerlerin sensitivite, spesifisite, olabilirlik oranları ve pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ kullanıldı.

4. BULGULAR

Lipaz testi laboratuvar referans değerinden yüksek olan ve sisteme ICD-10 kodlarına göre K85 kodu (Akut pankreatit) veya R10 kodu (Abdominal ve pelvik ağrı) ile kayıt edilen toplam 674 hasta belirlendi. Bu hastalardan lipaz değeri akut pankreatit için tanısal kabul edilen 2 kat ve daha üzerinde olan 425 hasta saptandı. Dosya incelemesinde verileri eksik olan ya da yanlış tanı kodu girilmiş 95 hasta dışlandı, kalan 330 hasta çalışmaya dahil edildi. Lipaz değeri normal referans değerinin üzerinde olan ancak 2 katına kadar çıkmamış olan 249 hastanın dosyası incelendiğinde bunların arasından 17 hastanın akut pankreatit tanısı aldığı saptandı. Sonuç olarak toplam 347 hasta çalışma evrenini oluşturdu. Hasta akış şeması şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Hasta akış şeması

Çalışmaya alınan kesin olarak akut pankreatit tanısı almış 347 hastanın 163’ü (%47,0) erkek ve 184’ü (%53,0) kadındı. Yaş ortalaması $52,6 \pm 16,2$ yıl ve ortancası 54 yıl (min.: 17-maks.: 95) olarak hesaplandı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş ortalaması (yıl)		52,6
Yaş ortancası (yıl)		54 (min: 17-maks: 95)
Cinsiyet	Erkek	163 (%47,0)
	Kadın	184 (%53,0)

Yapılan çalışmada değerlendirilen 347 hastanın 78'si (%22,5) taburcu edilip 269 (%57,6) hastaya yatış verildi. Hastaneye yatırılan 269 hastadan 200'ünün (%57,6) 1-6 gün arası, 48'inin (%13,8) 7-14 gün arası, 19'unun (%5,5) 15-30 gün arası, 2'sinin (%0,6) ise 31 günden fazla hastanede kaldığı görüldü. (Tablo 4.2)

Hastaneye yatırılan hastaların 8'inde (%2,3) kötü prognostik sonuçları (ölüm, nekrotizan pankreatit, yoğun bakım ihtiyacı) olan ciddi seyirli pankreatit gelişti. Ciddi pankreatit olarak sınıflanan 8 hastanın 5'inde (%1,4) nekrotizan pankreatit nedeniyle operasyon ve/veya ölüm, 6'sında (%1,7) ise yoğun bakıma yatış ihtiyacı olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Hastaların yatış, taburculuk oranları ve yatış gün sayısı

Yatış gün aralığı	Hasta sayısı N (%)
Taburcu	78 (22,5)
1-6 gün	200 (57,6)
7-14 gün	48 (13,8)
15-30 gün	19 (5,5)
>31 gün	2 (0,6)

Çalışma grubundan 166 hastada HAPS skoru pozitif (HAPS+) olarak saptandı. Bu hastaların 94'ünün (%56,6) erkek, 72'sinin (%43,4) kadın ve grubun yaş ortalamasının $53.9 \pm 16,8$ olduğu görüldü.

HAPS+ olan 166 hastanın pozitiflik kriterleri incelendiğinde; 57 (%34,3) hastada fizik muayenede defans, 15 (%9) hastada rebound saptandığı; 17 hastanın

(%10.2) kreatinin değerinin 2'den yüksek olduğu; 122 (%71.7) hastanın ise hematokrit değerinin cinsiyete göre belirlenmiş referans değerin üstünde olduğu görüldü. HAPS+ olan hastaların 6'sında yoğun bakım ihtiyacı olurken, 44 (%26,5) hastada 7 günden daha uzun süreli hastane yatışı gerektiği görüldü. Kötü prognoz gelişen 8 ciddi pankreatit hastasının 7 tanesi HAPS+ grubunda yer almaktaydı. HAPS'in ciddi pankreatit hastalarını belirlemedeki duyarlılığı %87,5 (%95CI: 47.3 – 99.6), özgüllüğü ise %53,1 (%95CI: 47.6 – 58.5) olarak hesaplandı. Pozitif olabilirlik oranı (LR+) 1.87 (1.41 – 2.49), negatif olabilirlik oranı (LR-) 0.24 (0.04 – 1.51), pozitif prediktif değeri (PPV) %4,2, negatif prediktif değeri (NPV) ise %99,45 olarak tespit edildi. Kötü prognoz olarak ölüm gerçekleşen ve ciddi pankreatit grubunda yer almasına rağmen HAPS negatif saptanan bir hastanın dosyası incelendiğinde, 88 yaşındaki kadın hastanın lipaz yüksekliği ve pankreatit ön tanısıyla hastaneye yatışının ilk sabahında yatağında yanıtızsız şekilde bulunduğu ve muhtemelen ani kardiyak arrest nedeni hayatını kaybettiği saptandı. HAPS negatif olan hastaların %89'unun (161 hasta) taburcu olduğu veya hastanede 7 günden daha kısa yattığı saptandı.

Çalışmaya alınan hastalarda NLO ve PLO değerlendirildi ve ciddi seyirli pankreatit gelişme olasılığını ön görmek için kullanılabilecek eşik değerleri saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı.

NLO için yapılan ROC analizinde AUC 0.785 (%95 CI; 0,62-0,94) olarak saptandı. Eğriden hesaplanan NLO = 11 eşik değeri için duyarlılık %75, seçicilik %84,3, LR+ 4.8 (3 – 7.68), LR- 0.3 (0.09 – 1), PPV %10,2, NPV ise %99,3 olarak tespit edildi.

PLO için yapılan ROC analizinde AUC 0.776 (%95 CI; 0,57-0,98) olarak saptandı. Eğriden hesaplanan PLO = 220 eşik değeri için duyarlılık %87,5, seçicilik %72,3, LR+ 3.16 (2.31 – 4.32), LR- 0.2 (0.03 – 1.06), PPV %6,9, NPV ise % 99.6 olarak tespit edildi.

HAPS, NLO ve PLO sonuçlarının istatistiksel değerleri Tablo 4.3'te görülmektedir.

Tablo 4.3. HAPS, NLO ve PLO’nun istatistiksel veri sonuçları

	Duyarlılık	Özgüllük	NPV	PPV	LR+	LR-
HAPS	%87,5	%53,1	%99,4	%4,2	1,87	0,24
NLO	%75,0	%84,3	%99,3	%10,1	4,8	0,3
PLO	%87,5	%72,2	%99,5	%6,9	3,1	0,17

Çalışmada ciddi seyirli pankreatit gelişen hastaların yaş ortalaması $70,3 \pm 16,7$ yıl iken, kötü prognostik faktörler gelişmeyen grupta yaş ortalaması $52,2 \pm 16,0$ yıl olarak bulundu. Mann-Whitney testi ile iki grup karşılaştırıldığında, ileri yaş ile ciddi seyirli pankreatit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,005$).

Ciddi seyirli pankreatit gelişen hastaların NLO değerlerinin ortalaması $14,59 \pm 9,18$ iken gelişmeyen grupta ortalama değer $6,69 \pm 6,93$ olarak bulundu. Mann-Whitney testi ile iki grup karşılaştırıldığında, yüksek NLO değeri ile ciddi seyirli pankreatit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,006$).

Ciddi seyirli pankreatit gelişen hastaların PLO değerlerinin ortalaması $410,67 \pm 305,25$ iken gelişmeyen grupta ortalama değer $193,74 \pm 141,21$ olarak bulundu. Mann-Whitney testi ile iki grup karşılaştırıldığında, yüksek PLO değeri ile ciddi seyirli pankreatit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,008$).

Ciddi seyirli pankreatit gelişen hasta grubu ile diğer hasta grubunun yaş, NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4. de verilmiştir.

Tablo 4.4. Kötü prognoz kriterlerine uyan hasta grubunun yaş, platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı ile diğer hasta grubunun karşılaştırılması

Ortalama değer	Ciddi pankreatit	Hafif orta seyirli pankreatit	P değeri
Yaş	70,3±16,7	52,2±16	0,005
NLO	14,6±9,1	6,69±6,93	0,006
PLO	410,7±141,2	193,74±141,2	0,008

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonuçlarına göre akut pankreatit geçiren hastalar içerisinde ciddi seyirli pankreatit gelişen hasta grubunda NLO ve PLO belirgin olarak yüksek bulunmuş olup ciddi seyirli pankreatit gelişimi ile yüksek NLO ve PLO değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Hem NLO ve PLO için belirlenen eşik değerlerin, hem de HAPS'in ciddi olmayan pankreatit hastalarının belirlenmesinde yüksek NPV'ye sahip olduğu izlendi.

Benzer şekilde akut pankreatit geçiren hasta grubu içerisinde ciddi seyirli pankreatit gelişen hastaların yaş ortalaması $70,3 \pm 16,7$ iken, kötü prognoz gelişmeyen diğer hasta grubunun yaş ortalaması $52,2 \pm 16$ olarak bulundu. İleri yaş ile ciddi seyirli pankreatit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi.

Akut pankreatit genellikle kendini sınırlayan ve kötü sonlanmayan bir hastalık seyri izlemekle birlikte, hastaların bir kısmında ciddi seyirli pankreatit gelişebilmekte ve mortalite oldukça yükselmektedir. Ciddi seyirli pankreatit gelişecek hastayı erken dönemde saptayabilmek ve kötü prognoz gelişimini önleyebilmek için çok sayıda tanısal test ve skorlama sistemi kullanılmıştır. Akut pankreatitte kötü prognoz, kontrol edilemeyen SIRS, çoklu organ yetmezliğine ilerlemesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Artan nötrofil ve azalan lenfosit oranları SIRS yanıtının şiddetlenmesi, sepsis ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle artmış nötrofil/lenfosit oranlarının sadece beyaz küre artışından daha spesifik olarak prognozu öngörmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Eski yıllarda lökosit değeri ve diğer başka parametreleri içeren skorlama sistemleri daha çok kullanılmakta iken, son yıllarda NLO değerinin akut pankreatit şiddetinin bağımsız belirteci olarak kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar literatürde yer almaktadır (132).

O'Connell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, acil servise başvuru yapmış akut pankreatit tanısı alan 185 hastada NLO ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) parametreleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda başvuru anında ölçülen NLO'su 5'in üzerinde olan hastaların yoğun bakım ünitesine veya yüksek bağımlı

birime yatış riskinin arttığı gösterilmiştir (RR 8,1; $p = 0,01$) (127). Li ve ark. akut pankreatitte hastalık şiddetini değerlendirmek için, akut pankreatit tanısı alan 359 hastada NLO, RDW, lenfosit-monosit oranı (LMR), prognostik beslenme indeksi (PNI) gibi inflamasyon prognostik belirteçlerini incelemiş ve çalışma sonucunda mortalite gelişen hasta grubunda daha yüksek NLO değeri ($p < 0,001$) olduğunu tespit etmişlerdir (5). Huang ve ark. ise şiddetli akut pankreatit hastalarında hem NLO hem de beyaz küre (WBC) yüksekliği olduğunu tespit etmiştir (128). Suppiah ve ark. akut pankreatit tanısı almış olan hastalarda NLO'nun prognostik değerini inceledikleri 146 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, başvurunun ilk 48 saatinde NLO'nun yükselmesi ile şiddetli akut pankreatit arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (129). Azab ve ark. tarafından yapılan NLO ile akut pankreatit hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, NLO $\geq 7,6$ olan hastaların, diğer gruplara kıyasla önemli ölçüde daha fazla yoğun bakım ünitesi yatışına (%17,0'a karşı %2,2, $p < 0.0001$) ve daha uzun ortalama yatış süresine (6,2'ye karşı 4,2 gün, $p < 0.002$) sahip olduğu bulunmuştur (130). Abaylı ve Gençdal tarafından 435 akut pankreatit tanısı alan hastada NLO ve Ranson skoru arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada Ranson skoru < 3 olan hastaları Ranson skoru ≥ 3 olan hastalarla karşılaştırmış ve Ranson skoru ≥ 3 olan grupta NLO daha yüksek olarak bulunmuştur (131). NLO ile ilgili bahsedilen bu araştırmaları da içeren Kong ve ark. tarafından akut pankreatit hastalık şiddeti ile NLO arasındaki ilişkiyi araştırmak için 394 olgu içeren toplam 10 makaleyi dahil ettikleri bir meta analiz çalışmasında, NLO değerinin akut pankreatit hastalık ciddiyetini tahmin etmede orta derecede yüksek bir tanısal değere sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (132).

Yukarıda sonuçları özetlenen çalışmalarda da gösterildiği üzere NLO akut pankreatit seyrini önceden tahmin edebilmek için kullanılabilecek bir testtir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde ciddi seyirli pankreatit hastalarını belirlemek için NLO değerinin kullanılabileceği sonucu elde edilmiştir. Ciddi seyirli pankreatit olgularında NLO değerleri, diğer hafif seyirli olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. NLO değerinin hangi düzeyde daha anlamlı olduğunu belirleyen eşik değerler eski çalışmalarda birbirinden farklı olarak saptanmıştır. Değerin 5,0; 7,6; 10,6 olarak saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (127, 129, 131). Bizim çalışmamızda yaptığımız ROC

eğrisinde eşik değeri 11 olarak belirlenmiştir. 11 eşik değeri için duyarlılık %75, seçicilik %84,3 ve NPV ise %99,3 olarak hesaplanmıştır. Özellikle NPV değerinin oldukça yüksek olması acil servislerde kötü prognoz gelişmeyecek hastayı belirlemek açısından değerli bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. NLO'nun kolay erişilebilir, düşük maliyetli, hızlı sonuçlanabilir bir test olması da akut pankreatitin ciddiyetini tahmin etmede kullanılabilişliğini artıracaktır.

NLO'nun prognostik değerinin gösterildiği çalışmaların yanında literatürde PLO değerinin de prognostik olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İnflamasyon sürecinde mikrovasküler disfonksiyon da geliştiği için platelet oranları da inflamatuvar bir gösterge olarak değişmektedir. Kook Cho ve ark. akut pankreatit tanısı alan hastalarda NLO ve PLO değerlerinin hastalık prognozu ile ilişkisini incelemiştir. Safra taşı etiyojisine bağlı akut pankreatit hasta grubunda NLO ve PLO değerleri şiddetli hastalık gelişenlerde anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (133). Kaplan ve ark. ise akut pankreatit tanısı alan hastaları PLO ve NLO düzeyine göre düşük, orta, yüksek riskli hastalar olarak üç gruba ayırmıştır. NLO ve PLO değerleri için eşik değerler belirlenmiş ve bu değerlerin (PLO >342,31 ve NLO >13,6) üzerinde olanları yüksek riskli hasta grubu olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli grupta ciddi akut pankreatit komplikasyonları olan sepsis, kolanjit, akut böbrek yetmezliği, nekrotizan pankreatit gibi komplikasyonlar diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuş ve benzer şekilde ölüm oranı da yüksek risk grubunda %90 olarak diğer gruplardan belirgin yüksek bulunmuştur (134).

Karabuğa ve ark. akut pankreatit tanısı alan 500 hasta üzerinde yaptığı çalışmada BISAP skoruna göre hastaları hafif ve şiddetli akut pankreatit olarak 2 gruba ayırmış ve her iki grupta NLO, PLO ve bazı diğer parametreleri karşılaştırmıştır. Sonuçta NLO ve PLO değerinin BISAP skoruna göre şiddetli akut pankreatit tanısı alan hastalarda, hafif akut pankreatit tanısı alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (135). Liu ve ark. ise 279 akut pankreatit hastasını BISAP skoruna göre değerlendirerek NLO, PLO ve bazı inflamatuvar prognostik belirteçler açısından incelemiş ve BISAP skoruna göre hastalık şiddeti arttıkça NLO, PLO değerinin kademeli arttığını tespit etmiştir (136). Yaptığımız çalışmada da literatürdeki örnekleri ile uyumlu olarak

yüksek PLO değeri ile ciddi seyirli pankreatit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. ROC eğrisinde belirlediğimiz PLO = 220 eşik değeri için duyarlılık %87,5; seçicilik %72,3 ve NPV ise %99,6 olarak hesaplanmıştır. Özellikle NPV değerinin oldukça yüksek olması, aynı NLO değerlerinde olduğu gibi PLO değerinin de erken dönemde akut pankreatit prognozunu ön görmek ve kötü seyirli olmayacak hastayı ayırt etmek için kullanılabilecek kolay erişilebilir, düşük maliyetli, hızlı sonuçlanabilir bir test olduğunu bize göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada ciddi seyirli pankreatit gelişen hastaların yaş ortalaması $70,3 \pm 16,7$ iken, kötü prognostik faktörler gelişmeyen grupta yaş ortalaması $52,2 \pm 16$ olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır. Jun Xin ve ark. 2000 ile 2007 yılları arasında Pekin, Çin’de 169 şiddetli akut pankreatit hastasında yaptığı çalışmada 94 hastayı yaşlı (≥ 60 yaş) ve 75 hastayı genç (<60 yaş) olarak iki gruba ayırarak incelemiştir. Yaşlıların yaş ortalaması 70,9 yıl (60-87), gençlerin yaş ortalaması 44,2 yıl (17-59) olarak hesaplanmıştır. Her iki grubu karşılaştırdığında yaşlı hasta grubunda mortalite oranının, APACHE II ve Ranson skorlarının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Yaşlı hastalarda şiddetli akut pankreatit hastalığının daha ciddi ve mortal seyredebileceği yorumunda bulunmuştur. (137). Quero G ve ark. geriatrik hastalarda akut pankreatit klinik seyrini araştırmak için 351 ileri yaş akut pankreatit hastasında yaptığı çalışmada hastaları ≥ 80 yaş üzeri 115 hasta, 65-79 yaş arası 236 hasta olarak 2 gruba ayırmıştır. ≥ 80 yaş üzeri hasta grubunda Ranson kriterlerine göre daha şiddetli akut pankreatit tablosu, yoğun bakım ünitesine yatış gereksiniminde artış ve daha yüksek mortalite oranı olduğunu bulmuştur (138). Marta ve ark. yaş ile akut pankreatit hastalık ciddiyeti ve mortalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek adına Embase, Cochrane ve Pubmed veritabanlarını inceleyerek 1100 makale bulmuştur. Eksik, yetersiz, kopya makaleler çıkarılarak 194.702 akut pankreatit hastasını içeren 33 yayını inceleyerek geniş bir meta-analiz çalışması yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ≤ 30 yaş olan grupta hafif akut pankreatit hastalık insidansı (%1,6) bulunmuş, şiddetli akut pankreatit insidansının 20 yaştan 70 yaşa ilerledikçe sürekli ve lineer (%0.193/yıl) bir artış göstererek %9,6’ya ulaştığı tespit edilmiştir. ≤ 20 yaş hasta grubunda mortalite oranı %0,9 olup 59

yaşına kadar sürekli lineer bir yükselme göstermiş ancak bu yaştan itibaren mortalite oranı artış hızı 9 kat artacak şekilde 70 yaşına kadar yükselmeye devam etmiştir. 20-59 yaş arası mortalite oranı artış hızı %0,086/yıl iken 59 ile 70 arasında bu hız %0,765/yıl olarak bulunmuştur. Genel sonuç olarak yaş ile akut pankreatit hastalık şiddeti ve mortalitesi arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Yaş arttıkça şiddet ve mortalitenin doğrusal olarak arttığı; ancak 59 yaşın üzerinde mortalite artış oranının 9 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (139).

Akut pankreatit klinik skorlamalarının çoğunda da hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde yaş parametresinin de etkili olduğu görülmektedir. Bu skorlamalardan, Ranson >55 yaş, APACHE II >45 yaş, BISAP >60 yaş, Japanese Severity Score (JPN) > 70 yaş düzeyini bir parametre olarak kullanmakta ve yüksek yaşlar skorlamaların derecesini artırmakta böylece prognoz daha kötü hale geldiğini bize göstermektedir. Akut pankreatit hastalarında ileri yaşın hastalığın klinik ciddiyetini ve mortalitesini artırdığı çalışma sonuçları ve skorlama sistemlerinden de görüleceği gibi önemli bir etkidir.

Ciddi seyirli akut pankreatit hastasını önceden belirlemek ve mortaliteyi azaltmak amacıyla çok farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Klinik bulgular, yaş, laboratuvar değerleri gibi farklı parametreleri kullanarak risk tahmininde bulunan çok farklı sistemler bulunmaktadır. Bu sistemlerin bir kısmı hastanın yatışı sırasında ileri dönemde ölçülen parametreleri kullandığı için acil servis için çok kullanışlı olmamaktadır. HAPS erken dönemde az sayıda, kolay değerlendirilen birkaç adet parametreyi içeren bir skorlama sistemidir. Diğer birçok skorlama sisteminden farklı olarak erken dönemde kötü prognoz gelişmeyecek olan hafif seyirli pankreatit olgularını saptamayı amaçlamaktadır. Lankisch ve ark. 1987 ve 2003 yılları arasında Almanya'da bir kliniğe başvuran 394 hastada, 3 parametreyi (defans/rebound olmaması, normal hematokrit düzeyi, normal serum kreatinin düzeyi) birleştirerek HAPS'ı oluşturmuştur. Şiddetli pankreatit hastalığı ölçütleri olarak kontrastlı BT'de nekroz varlığı (Balthazar skoru, ≥ 5 puan), mekanik ventilasyon veya diyaliz ihtiyacı belirlenmiştir. Şiddetli olmayan (harmless) pankreatit kriterleri olarak kontrastlı BT'de nekroz olmaması (Balthazar skoru, 0-4), hastanede kalış boyunca mekanik ventilasyona veya diyalize gerek olmaması ve ölüm olmaması olarak belirlenmiştir. Bu çalışma daha sonraki yıllarda ise 452

hastayı içeren çok merkezli bir Alman çalışmasında doğrulanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde ise hem başlangıç hem doğrulama çalışmasında HAPS, 204 hastanın 200'ünde (%98) zararsız akut pankreatit seyrini doğru bir şekilde tespit etmiştir ($p < 0.0001$) (122). Sayrac ve ark. 144 hasta üzerinde yaptığı çalışmada şiddetli olmayan akut pankreatit hastalığını tahmin etmede HAPS istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur ($p=0,008$) ve %81 özgüllük, %96 pozitif prediktif değer (PPV) ile çalışmamızla uyum göstermektedir fakat çalışma detaylı incelendiğinde HAPS'in %58 duyarlılığa sahip olduğu izlenmiş olup literatür verileri ve yaptığımız çalışmaya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun sebebinin, bu çalışmada kötü prognostik faktörlerden birisi olarak değerlendirilen hastanede yatış gün sayısının diğer çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak yer almaması olduğu düşünülmüştür. Kötü prognostik faktör olarak sadece ölüm ve yoğun bakım yatışı kabul edildiğinde HAPS duyarlılığı %77 olarak bulunmuştur (140).

Talukdar ve ark. Hintli hastalar üzerinde HAPS değerlendirmesi yapmışlar ve belgelenmiş akut pankreatit tanısı alan hastalar kaydedilip taburcu olduktan sonra en az 12 ay izlenmiştir. HAPS kriterlerinin 3 parametresini de (defans/rebound olmaması, serum kreatinin < 2 mg/dL ve hematokrit < 43 erkek hastalarda $< 39,6$ kadın hastalarda) sağlaması pozitif kabul edilmiş ve toplam 103 akut pankreatit başvurusu içerisinde 47 (%58,8) hasta HAPS için pozitif bulunmuştur. Bu hastalardan 44'ü (%93,6) şiddetli olmayan klinik seyir göstermiş olup çalışmanın sonucunda duyarlılık 76,3 (66,9-86,4), özgüllük 85,7 (78,0-96,8), pozitif prediktif değer 93,8 (88,5-98,6) olarak belirlenmiştir (141).

Oskarsson ve ark. Stockholm, İsveç'te akut pankreatit hastalığı geçiren 531 hastayı dahil ettikleri çalışmada HAPS kriterlerinin eksiksiz olduğu verileri içeren 353 hasta arasında, 79 hastanın HAPS kriterlerinin hepsini sağladığı ve şiddetli olmayan bir hastalık seyri izleyeceğini tahmin etmişlerdir ve bu hastalardan sadece 1 hastada şiddetli akut pankreatit geliştiği tespit edilmiştir. HAPS'in şiddetli olmayan hastalık seyrini tahmin etmedeki özgüllüğü %96,3 (%95 GA: 81,0-99,9), pozitif prediktif değeri %98,7 (%95 GA: 93,1-100) tespit edilmiş ve sonucunda şiddetli olmayan akut pankreatit seyrini tahmin etmede faydalı bir skora olabileceği belirtilmiştir (142). Who Kang ve ark. 2010 ile 2011 yılları arasında acil servise başvuran 144 kesin akut pankreatit tanısı almış olan hastalarda iyi prognozu

tahmin etmede HAPS'in faydasının incelendiği çalışma yapmıştır. HAPS kriterlerine uyan şiddetli olmayan hastalık seyri izleneceği düşünülen 79 hastanın 4'ünde şiddetli hastalık seyri izlenmiştir. HAPS'in duyarlılık %61,5, özgüllük %81,5 ve pozitif prediktif değeri %94,9 olarak belirlenmiş olup bu sonuçlar ile acil serviste şiddetli olmayan hastalık seyrini tahmin etmede yüksek pozitif prediktif değeri olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda acil serviste şiddetli olmayan akut pankreatit hastalarını belirlemek için kullanılabileceği belirtilmiştir (143).

Maisonneuve ve ark. yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların bazılarını da içeren Pubmed, Google Scholar, Web of Science TM üzerinden yaptıkları literatür taraması ile şiddetli olmayan akut pankreatit hastalarını tahmin etmede HAPS'in PPV'sini inceleyen geniş bir meta analiz yapmışlardır. 6374 hastayı içeren ve 20 rapor üzerinden tanımlanmış bu meta-analizde HAPS kriterlerinin orijinal parametrelerini yakından takip eden 16 çalışmanın genel sonucunda önemli bir heterojeniteyle ($I^2 = \%76$; $P < 0.01$) birlikte PPV %97 (%95CI 95-99%) olarak bulunmuştur. Şiddetli olmayan hastalık seyrini tahmin etmek için HAPS'in kullanıldığı 11 çalışmada PPV %83 olarak bulunmuştur. Ölümcül olmayan hastalık seyrini tahmin etmek için HAPS'in kullanıldığı 8 çalışmada ise PPV %98 olarak bulunmuştur ve bu sonuçlar çalışmamızla örtüşmektedir (144). Yaptığımız çalışmada HAPS negatif olan hastaların %89'unun (161 hasta) taburcu olduğu veya hastanede 7 günden daha kısa yattığı saptanmıştır. Çalışmamızda HAPS negatif olarak gruplanan hastalarda ciddi seyirli pankreatit gelişme oranı çok düşük olup negatif prediktif değeri %99,4 olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak HAPS+ şeklinde değil de HAPS- şeklinde istatistiksel analiz yapıldığından, çalışmamızda NPV değerleri yüksek olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak diğer açıdan bakmakla birlikte sonuçlarımız literatürle uyumlu aynı sonuca işaret etmektedir. Bu çalışmaların sonucunda HAPS'in yoğun bakım ihtiyacı olmayan, ölümcül olmayan, serviste düşük gün sayılı yatış ile taburcu edilebilen ve hatta evde takibi uygun olabilecek hastaların seçimini doğru yapabilen bir skorlama sistemi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu sayede hastanenin yoğun bakım ve servis yatakları gereksiz işgal edilmemiş olup bu yatakların başka hastalar için kullanılabilecek olması ayrıca gereksiz harcama ve maliyetleri azaltabilmesi

açısından faydalı olacağı HAPS'in klinik kullanımındaki önemini daha da artırmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Retrospektif bir çalışma olması sebebiyle hasta verilerine gerçek zamanlı erişememek ve eksik verilerden kaynaklı olarak katılımcı sayısının azalması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır. Çalışmamıza hasta seçilimi yapılırken sadece K85 kodu (Akut pankreatit) veya R10 kodu (Abdominal ve pelvik ağrı) ile kayıt edilen hastaları seçmemiz nedeniyle bu tanı kodları kullanılmayan atlanmış vakalar olabilir. Diğer bir kısıtlılık ise retrospektif bir çalışma olduğu için HAPS skoru hesaplanmasında kullanılan karın fizik muayene bulgularının hem muayene eden hekimin deneyimiyle hem de dosya kayıtlarına aktarılmasındaki netliğin tam değerlendirilememesidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların 163'ü (%47) erkek ve 184'ü (%53) kadındı.
2. Yüksek NLO ve PLO değerlerinin ciddi seyirli pankreatit gelişimini öngörmeye anlamlı ilişkisinin olduğu saptanmıştır.
3. NLO için yapılan ROC analizinde eğriden hesaplanan NLO için eşik değeri 11 belirlenmiş olup literatürdeki 5,0; 7,6 ve 10,6 olarak saptandığı diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur.
4. PLO için yapılan ROC analizinde eğriden hesaplanan PLO için eşik değeri 220 saptandı.
5. NLO ve PLO için yapılan ROC analizinde yüksek NPV değerleri saptanmış olup bu değerler NLO için %99,3 ve PLO için %99,5 olarak bulundu.
5. Ciddi seyirli pankreatit gelişen hastaların yaş ortalaması $70,3 \pm 16,7$ yıl iken, kötü prognostik faktörler gelişmeyen grupta yaş ortalaması $52,2 \pm 16,0$ yıl olarak bulundu.
6. İleri yaş ile ciddi seyirli pankreatit gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi.
7. HAPS negatif olan hastaların %89'unun (161 hasta) taburcu olduğu veya hastanede 7 günden daha kısa yattığı saptandı.
8. Çalışmamızda HAPS negatif olarak gruplanan hastalarda ciddi seyirli pankreatit gelişme oranı çok düşük olup yüksek NPV %99,4 değeri bulunmuştur.

7. ÖZET

Acil Serviste Akut Pankreatit Tanısı Alan Hastalarda HAPS, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranının Hastalık Şiddetini Belirlemedeki Yeri

Giriş ve Amaç: Karın ağrısı acil servislerde çok sık karşılaşılan bir yakınmadır. Akut pankreatit acil servise karın ağrısı ile başvuran hastalarda erken tanı ve tedavinin önemli olduğu hastalıklardan birisidir. Akut pankreatitin ciddiyetini tahmin etme çalışmaları, artan morbidite ve mortalite riski altındaki hastaları belirlemeye yardımcı olabilir, böylece yoğun bakım ünitelerine uygun erken triyaja ve spesifik müdahaleler için hasta seçimine yardımcı olabilir. Bu çalışmanın amacı acil serviste akut pankreatit tanısı konulan hastalarda HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve Platelet-lenfosit oranı (PLO) değerlerinin erken dönemde hastalık şiddetini ve prognozu saptamadaki önemini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2019 ile 01.03.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve lipaz testi çalışılan hastalar belirlendi. Lipaz testi laboratuvar referans değerinden yüksek olan hastaların dosya kayıtları incelenerek, öykü ve fizik muayene bulgularına, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına, yatış bilgilerine ve çıkış özetlerine bakılarak akut pankreatit tanısı alanlar çalışmaya dâhil edildi. Yoğun bakım yatışı gereken, nekrotizan pankreatit gelişen, ölüm gerçekleşen hastalar kötü prognozlu ciddi seyirli pankreatit olarak sınıflandı. HAPS, NLO ve PLO değerlerinin ciddi seyirli pankreatit gelişecek hastaları belirlemedeki değeri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan kesin olarak akut pankreatit tanısı almış 347 hastanın 163'ü (%47,0) erkekti. Yaş ortalaması 52,6±16,2 yıl ve ortancası 54 yıl (min:17-max:95) olarak hesaplandı. Hastaların 78'si (%22,5) taburcu edilmiş olup 269 (%57,6) hastaya yatış verildi. Hastaneye yatırılan hastaların 8'inde (%2,3) kötü prognostik sonuçları olan ciddi seyirli pankreatit gelişti. HAPS'in ciddi pankreatit hastalarını belirlemedeki duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %53,1, negatif prediktif

değeri ise %99,4 olarak tespit edildi. NLO için yapılan ROC analizinde AUC 0,785 (%95 CI; 0,62-0,94) olarak saptandı. Eğriden hesaplanan NLO = 11 eşik değeri için duyarlılık %75, seçicilik %84,3, NPV ise %99,3 olarak tespit edildi. PLO için yapılan ROC analizinde AUC 0.776 (%95 CI; 0,57-0,98) olarak saptandı. Eğriden hesaplanan PLO = 220 eşik değeri için duyarlılık %87,5, seçicilik %72,3, NPV ise %99,6 olarak tespit edildi. NLO, PLO ve yüksek yaş ile ciddi seyirli pankreatit gelişmesi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,006$; $p=0,008$; $p=0,005$).

Tartışma: Çalışma sonuçlarına dayanarak yüksek NLO ve PLO değerlerinin ciddi seyirli akut pankreatit gelişimini öngörmeye anlamlı ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde yüksek yaşın da şiddetli hastalık ile ilişkisinin olduğu bulunmuştur. HAPS'in ise ciddi seyirli olmayan akut pankreatit gelişimini öngörmeye anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucu yoğun bakım ihtiyacı olmayan, ölümcül olmayan, serviste düşük gün sayılı yatış ile taburcu edilebilen ve hatta evde takibi uygun olabilecek hastaların seçimini doğru yapabilen bu parametrelerin kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, NLO, PLO, HAPS, Yaş

8. ABSTRACT

The Role of HAPS, Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio in Determining the Severity of Disease in Patients Diagnosed with Acute Pancreatitis in the Emergency Department

Introduction: Abdominal pain is a very common complaint in emergency departments. Acute pancreatitis is one of the diseases that early diagnosis and treatment are important in patients who present to the emergency department with abdominal pain. Studies to estimate the severity of acute pancreatitis can help identify the patients at increased risk of morbidity and mortality, thus it can assist in early triage and identifying the patients who need specific interventions suitable for intensive care units. In this study, the significance of HAPS, NLR and PLR values in determining the severity of the disease and prognosis in the early stage in patients diagnosed with acute pancreatitis in the emergency department will be investigated.

Material and Method: Patients who visited the emergency department of Akdeniz University Hospital between 01.01.2019 and 01.03.2022 and whose lipase test was studied were determined. Patients diagnosed with acute pancreatitis were included in the study by examining medical records of patients whose lipase test higher than the laboratory reference value, by looking at their history and physical examination findings, laboratory and imaging results, hospitalization information and discharge summaries. Patients who required intensive care, developed necrotizing pancreatitis and died were classified as severe pancreatitis with poor prognosis. The importance of HAPS, NLO and PLO values in determining the patients who will develop severe pancreatitis was studied and SPSS program was used for statistical analysis.

Results: 347 patients with a definitive diagnosis of acute pancreatitis included in the study, 163 (47%) were male and 184 (53%) were female. The mean age was 52.6 ± 16.2 and the median was calculated as 54 (min:17-max:95). 78 (22.5%) of the patients were discharged and 269 (57.6%) patients were hospitalized. Severe pancreatitis with poor prognostic outcomes (death, necrotizing pancreatitis, need for intensive care) developed in 8 (2.3%) of the hospitalized patients. The

sensitivity of HAPS in identifying severe pancreatitis patients was 87.5%, its specificity was 53.1%, and its negative predictive value was 99.4%. ROC analysis for NLO revealed AUC of 0.785 (95% CI; 0.62-0.94). For the threshold value $NLR = 11$ calculated from the curve, the sensitivity was 75%, the selectivity was 84.3%, and the NPV was 99.3%. For the threshold value of $PLR = 220$ calculated from the curve, the sensitivity was 87.5%, the selectivity was 72.3%, and the NPV was 99.6%. A significant correlation was found between NLR, PLR, high age and the development of severe pancreatitis ($p=0.006$, $p=0.008$, $p=0.005$).

Conclusion: Based on the results of the study, it was determined that high NLR and PLR values were significantly related in predicting the development of severe acute pancreatitis. Similarly, high age was found to be associated with severe disease. HAPS was found to have a significant relationship in predicting the development of non-severe acute pancreatitis. As a result of our study, it has been shown that these parameters can be used to correctly select patients who do not need intensive care, are non-fatal, can be discharged with a low number of hospitalizations in the service, and can even be followed up at home.

Key Words: Acute pancreatitis, NLR, PLR, HAPS, Age

9. KAYNAKLAR

1. Kilicaslan I, Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye’de acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 2005;5(1):5-13.
2. Sherman R. Abdominal Pain. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.; 1990.
3. Gapp J, Chandra S. Acute Pancreatitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
4. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. Ann Epidemiol. 2007;17(7):491-7.
5. 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.
6. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. Pancreas. 2009;38(4):355-66.
7. Tando Y, Yanagimachi M, Matsushashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. Dig Surg. 2010;27(2):84-6.
8. Vogel JD YC. Shackelford’s surgery of the alimentary tract, Acute pancreatitis. 5th ed ed: WB Saunders Company; 2002. 9-25 p.
9. HJL R. AcutePancreatitis. In: Zinner MJ SS, Ellis H., editor. Maingot’sAbdominal Operations. 10th ed ed: Appleton&Lande; 1997. p. 1899 - 905.
10. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract vol 4 2ed1983. p. 31.
11. Hilal Ü. Pankreas Cerrahisi. Minkari T ÜG, Kafadar Y, editor. İstanbul: Logos; 1991. 119-37 p.
12. Cameron JL YC. The pancreas. In: DC S, editor. SabistonTextbook of Surgery. Philadelphia: WB Saunders 2001. p. 116-25.
13. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

14. UpToDate. [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F108050&topicKey=SURG%2F5660&search=pankreas%20anatomisi&rank=1%7E26&source=s ee link>.]
15. PhD JEH. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
16. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72.e11.
17. Vege SS YD, Chari ST. Pancreatitis. In: GI Epidemiology. In: Talley NJ LG, Saito YA, editor. Malden: Blackwell Publishing; 2007.
18. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl:S15-39.
19. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgstrom A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(1):63-70.
20. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):603-9.
21. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015;44(4):540-6.
22. Assmus C, Petersen M, Gottesleben F, Drüke M, Lankisch P. Epidemiology of acute pancreatitis in a defined German population. *Digestion*. 1996;57:A217.
23. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Köhler H, et al. Morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994. *Z Gastroenterol*. 1996;34(6):371-7.
24. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg*. 1999;86(10):1302-5.

25. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*. 1985;26(7):724-9.
26. Appellos S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg*. 1999;86(4):465-70.
27. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1412-7.
28. Imrie C. Underdiagnosis of acute pancreatitis. *Adv Acute Pancreatitis*. 1997;1:3-5.
29. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(7):975-9.
30. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 2000;28(2):91-5.
31. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1994;81(6):890-3.
32. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-400.
33. Diehl AK, Holleman DR, Jr., Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1674-8.
34. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 1988;63(5):466-73.
35. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993;104(3):853-61.
36. Riela A, Zinsmeister A, Melton L, DiMagno E. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1991;100:A296.
37. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):738-46.

38. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):649-56.
39. Sayraç AV. Akut Pankreatit Tanısı Alan Hastalarda Kısa Dönem Prognozu Tahmin Etmede Haps'in Değeri. 2012. Antalya: Akdeniz Üniversitesi
40. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatology*. 2019;19(8):1009-22.
41. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(10):1497-503.
42. Wan J, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):124.
43. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2134-9.
44. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203.
45. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc*. 2012;45(3):305-12.
46. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008;40(1):78-82.
47. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-81.
48. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37(4):565-7.
49. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis:

- a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(6):444-9.
50. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):534-9.
51. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg.* 1991;78(10):1196-202.
52. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1177-82, 82.e1-3.
53. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13(4):356-71.
54. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med.* 1999;107(1):78-84.
55. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. *Am J Med.* 1995;98(3):243-8.
56. Rizzardì GP, Tambussi G, Lazzarin A. Acute pancreatitis during primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1997;336(25):1836-7.
57. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci.* 1996;41(9):1819-22.
58. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1186-8.
59. Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;19(3):158-65.
60. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.

61. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. 2012;262(3):751-64.
62. Banks PA. Acute pankreatitis:Diagnosis. In: Lankisch PG BP, editor. New York: Springer-Verlag; 1998. p. 75.
63. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1386.
64. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(4):343-7.
65. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(3):413-7.
66. Bennett RG, Petrozzi JW. Nodular subcutaneous fat necrosis. A manifestation of silent pancreatitis. *Arch Dermatol*. 1975;111(7):896-8.
67. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion*. 1997;58 Suppl 1:46-9.
68. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309-18.
69. Differential diagnosis of hyperamylasemia [Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F78538&topicKey=GAST%2F5652&search=akut%20pankreatit%20&rank=2~150&source=see_link].
70. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):463-9.
71. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta*. 1990;187(3):243-54.
72. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg*. 2001;71(10):577-82.
73. UpToDate. Conditions associated with a high serum lipase [Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F77323&topicKey=GAST%2F77323&search=akut%20pankreatit%20&rank=2~150&source=see_link].

[y=GAST%2F5652&search=akut%20pankreatit%20&rank=2~150&source=see_li nk.](#)

74. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1997;21(2):105-10.
75. Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(102-103):1295-9.
76. M. L. Assessment of clinical severity and prognosis. Beger HG WA, Buchler MW, editor. Oxford: Blackwell Science; 1998.
77. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1974;179(5):557-66.
78. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol.* 1999;25(3):195-210.
79. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut.* 1986;27(9):1035-42.
80. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, 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):612-9.
81. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology.* 1999;211(3):727-35.
82. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004;126(3):715-23.

83. Stimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):997-1004.
84. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology.* 1997;203(3):773-8.
85. Amano Y, Oishi T, Takahashi M, Kumazaki T. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis. *Abdom Imaging.* 2001;26(1):59-63.
86. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):347-52.
87. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
88. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012;262(3):751-64.
89. Murphy KP, O'Connor OJ, Maher MM. Updated imaging nomenclature for acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(5):W464-9.
90. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet.* 2000;355(9219):1924-5.
91. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg.* 2002;26(5):612-9.
92. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis.* 2014;46(5):446-51.
93. Kwong WT, Ondrejková A, Vege SS. Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify. *Pancreatology.* 2016;16(6):940-5.

94. Marczak J, Sigle W, Coast E. When the grass is greener: Fertility decisions in a cross-national context. *Popul Stud (Camb)*. 2018;72(2):201-16.
95. Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):443-5.
96. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-44.
97. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2605-10.
98. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology*. 2003;3(2):102-10.
99. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.
100. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. 2001;22(3):274-8.
101. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89(3):298-302.
102. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367-72.
103. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2081-5.
104. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2130-4.
105. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):7018-23.

106. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129-35.
107. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):164-70.
108. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1196-200.
109. Zhang H, Zhang L, Zhu K, Shi B, Yin Y, Zhu J, et al. Prognostic Significance of Combination of Preoperative Platelet Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (COP-NLR) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126496.
110. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(2):222-7.
111. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1476-82; quiz e15-6.
112. Wang X, Xu Y, Qiao Y, Pang X, Hong L, Fu J, et al. An evidence-based proposal for predicting organ failure in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(8):1255-61.
113. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139(1):69-81.
114. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2272-83.
115. Ranson criteria to predict severity of acute pancreatitis [Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F56775&topicKey=GAST%2F5639&search=akut%20pankreatit&rank=4~150&source=see_link.

116. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55.
117. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. Br J Surg. 2006;93(6):738-44.
118. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(11):1247-51.
119. UpToDate. Defining features of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)[Available from:https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F69207&topicKey=GAST%2F5639&search=akut%20pankreatit&rank=4~150&source=see_link].
120. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut. 2008;57(12):1698-703.
121. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. 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(2):435-41; quiz 42.
122. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(6):702-5; quiz 607.
123. Blamey S, Imrie C, O'Neill J, Gilmour W, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut. 1984;25(12):1340-6.
124. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology. 1990;174(2):331-6.
125. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. Am J Surg. 2000;179(5):352-5.

126. Balthazar skorlaması [Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F68191&topicKey=GAST%2F5639&search=akut%20pankreatit&rank=4~150&source=see_link.
127. O'Connell RM, Boland MR, O'Driscoll J, Salih A, Arumugasamy M, Walsh TN, et al. Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *International journal of surgery*. 2018;55:124-7.
128. Huang L, Chen C, Yang L, Wan R, Hu G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can specifically predict the severity of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis compared with white blood cell. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(4):e22839.
129. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013;17(4):675-81.
130. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(4):445-52.
131. Abaylı B, Gençdal G, Değirmencioğlu Ş. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(6):e22437.
132. Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2020;2020:9731854.
133. Cho SK, Jung S, Lee KJ, Kim JW. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):18.
134. Kaplan M, Ates I, Oztas E, Yuksel M, Akpınar MY, Coskun O, et al. A New Marker to Determine Prognosis of Acute Pancreatitis: PLR and NLR Combination. *J Med Biochem*. 2018;37(1):21-30.
135. Karabuga B, Gemcioglu E, Konca Karabuga E, Baser S, Ersoy O. Comparison of the predictive values of CRP, CRP/albumin, RDW,

neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte levels in determining the severity of acute pancreatitis in patients with acute pancreatitis according to the BISAP score. Bratisl Lek Listy. 2022;123(2):129-35.

136. Liu G, Tao J, Wang W. The early prognostic value of inflammatory markers in patients with acute pancreatitis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2019;43(3):330-7.

137. Xin MJ, Chen H, Luo B, Sun JB. Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. World J Gastroenterol. 2008;14(16):2517-21.

138. Quero G, Covino M, Ojetti V, Fiorillo C, Rosa F, Menghi R, et al. Acute pancreatitis in oldest old: a 10-year retrospective analysis of patients referred to the emergency department of a large tertiary hospital. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2020;32(2):159-65.

139. Márta K, Lazarescu AM, Farkas N, Mátrai P, Cazacu I, Ottóffy M, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A Meta-Analysis and Systematic Review Based on 194,702 Patients. Front Physiol. 2019;10:328.

140. Sayraç AV, Cete Y, Yiğit Ö, Aydın AG, Sayrac N. Utility of HAPS for predicting prognosis in acute pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(4):327-32.

141. 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.

142. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andrén-Sandberg A, et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. Pancreatology. 2011;11(5):464-8.

143. Kang SW, Rhee NG, Kim HJ, You JS, Chung SP, Lee HS. Comparative Evaluation of the Harmless Acute Pancreatitis Score and CT Severity Index to Predict Mild Clinical Course of Acute Pancreatitis in the Emergency Department. Journal of The Korean Society of Emergency Medicine. 2012;23(6):841-6.

144. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. The harmless acute pancreatitis score (HAPS) identifies non-severe patients: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2021;21(8):1419-27.

