

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT TANISI ALAN
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT
ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. İBRAHİM ÇELİK
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT TANISI ALAN
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT
ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. GÖKSEL BENGİ

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akut Pankreatit	3
2.1.1. Tanım ve İnsidans	3
2.1.2 Etiyoloji.....	3
2.1.3 Patogenez	9
2.1.4 Akut Pankreatit Tanısı	11
2.1.5 Akut Pankreatit Kliniği	11
2.1.6 Ayırıcı Tanı	15
2.1.7 Akut Pankreatitin Sınıflandırılması	15
2.1.8 Akut Pankreatitin Komplikasyonları	17
2.1.9 Prognozun Belirlenmesi ve Skolama Sistemleri.....	20
2.1.10 Hematolojik ve Biyokimyasal Belirteçler	26
2.2 Akut Pankreatit Tedavisi	28
2.2.1 Genel Destek Tedavisi	28
2.2.2 Komplikasyonların Tedavisi	29
2.2.3 Relapsın Önlenmesi	30

3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.Çalışma Grubu	31
3.2.Çalışma Planı	31
3.3.İstatistiksel Analiz	34
3.4.Etik Kurul Onayı.....	34
4.BULGULAR	35
4.1 Araştırma Grubuna Ait Genel Veriler	35
4.2 Analitik Tablolar.....	39
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7.KAYNAKLAR.....	61
8.EKLER.....	72
8.1 Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut pankreatit gelişiminden sorumlu tutulan ilaçlar

Tablo 2. Akut pankreatit etiyolojisi

Tablo 3. Atlanta Sınıflaması-1992

Tablo 4. Revize Atlanta Sınıflaması-2012

Tablo 5. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

Tablo 6. Akut Fizyoloji Skoru (AFS)

Tablo 7. Glasgow Koma Skalası

Tablo 8. Yaş Skoru

Tablo 9. Kronik Sağlık Skoru

Tablo 10. İmrie (Modifiye Glasgow II) Skorlaması

Tablo 11. BT Şiddet İndeksi (CTSI) ve Modifiye CTSI (MCTSI)

Tablo 12. Safra taşıyla ilişkili olmayan akut pankreatit olgularında kullanılan Ranson kriterleri

Tablo 13. Biliyer pankreatit olgularında kullanılan Ranson kriterleri

Tablo 14. BISAP Skorlaması

Tablo 15. Harmless Akut Pankreatit Skoru (HAPS)

Tablo 16. Araştırma grubunun demografik özellikleri

Tablo 17. Araştırma grubunun klinik özelliklerinin dağılımı

Tablo 18. Araştırma grubunun laboratuvar değerlerinin ortalamaları

Tablo 19. Araştırma grubunun akut pankreatit şiddet skorlamalarına göre dağılımı

Tablo 20. Akut pankreatit tanısı ile takip edilen hastaların BISAP, HAPS ve Ranson Skorları dağılımları

Tablo 21. Akut pankreatit hastalarının prognostik faktörlere göre dağılımı

Tablo 22. NLO (NLR) ve CRP değerlerinin ortalamaları

Tablo 23. Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 24. Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

Tablo 25. NLR, CRP değerlerinin Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 26. BISAP skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 27. BISAP skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

Tablo 28. NLR, CRP değerlerinin BISAP'a göre akut pankreatit şiddeti açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 29. NLR, CRP değerlerinin HAPS skoruna göre akut pankreatit şiddeti açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 30. Hastaların özellikleri ile mortalite arasındaki ilişkinin dağılımı

Tablo 31. Hastaların laboratuvar özellikleri ile mortalite arasındaki ilişkinin dağılımı

Tablo 32. NLR, CRP değerlerinin mortalite tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 33. NLR, CRP değerlerinin YBÜ yatışının tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 34. NLR, CRP değerlerinin yatış süresi tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 35. NLR, CRP değerlerinin organ yetmezliği tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Tablo 36. LDH/Albümin oranının hastane yatış süresi, YBÜ gereksinimi, organ yetmezliği ve mortaliteyi tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Revize Atlanta Klasifikasyonu'na göre sıvı kolleksiyonları

Şekil 2. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti için Roc Eğrisi

Şekil 3. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların BISAP'a göre şiddetli akut pankreatit tahmini için Roc eğrisi

Şekil 4. NLR 0. 24. 48. saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların HAPS skoruna göre akut pankreatit şiddeti tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 5. NLR 0. 24. 48. saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların mortalite tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 6. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların YBÜ yatışı tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 7. NLR 0. 24. 48. saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların yatış süresi tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 8. NLR 0. 24. 48. saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların organ yetmezliği tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 9. LDH/ALB oranına göre olguların mortalite tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 10. LDH/ALB oranına göre olguların organ yetmezliği tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 11. LDH/ALB oranına göre olguların hastane yatış süresi tahmini için Roc Eğrisi

Şekil 12. LDH/ALB oranına göre olguların yoğunbakım gereksinimi tahmini için Roc Eğrisi

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AP: Akut Pankreatit

APACHE-II: Acute physiology and chronic health evaluation

ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

AUC: Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve)

BISAP: Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi (Bedside index of severity in AP)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)

CFTR: Kistik fibrozis transmembran ileti regülasyon geni

CRP: C-Reaktif Protein

CTSI: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM: Diyabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

ER: Endoplazmik Retikulum

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen

GA: Güven Aralığı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GİS: Gastrointestinal Sistem

GKS: Glasgow Koma Skalası

GLP-1: Glucagon-like Peptide

HAPS: Harmless Acute Pancreatitis Score

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri

HCT: Hematokrit

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: Human immunodeficiency virus
HT: Hipertansiyon
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
IPN: İnfekte Pankreatik Nekroz
LDH/ALB: LDH-Albümin Oranı (LAO,LAR)
LDH: Laktat Dehidrogenaz
MCTSI: Modifiye Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFkB: Nücleer faktor kappa B
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR:Neutrophil-Lymphocyte Ratio)
PAF: Platelet Aktive Edici Faktör
PaO2: Parsiyel Oksijen Basıncı
PRSS1: Serin Proteaz 1 Geni (Katyonik Tripsinojen)
RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)
RL: Laktatlı Ringer
RNA: Ribonükleik Asit
ROC: Receiver operating characteristic
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA: Sequential organ failure assesment
SPINK1: Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TNF: Tumor Necrosis Factor
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
USG: Ultrasonografi
WBC: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)
WON: Duvarlı Nekroz (Walled-off necrosis)
YBÜ: Yoğun bakım Ünitesi

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkıları olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanma sürecinde çalışmanın planlanmasından uygulanması ve sonuçlandırılmasına kadar her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan, yol gösteren ve ufkumu açan tez danışman hocam Doç. Dr. Göksel Bengi'ye,

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle de eş kıdemime,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, annem Nurşen Çelik ve babam Ergün Çelik'e; kardeşlerim Oğuz ve Ozan'a,

Her zaman yanımda olan en büyük motivasyon kaynaklarım sevgili eşim Hilal Çelik ve biricik oğlum Yusuf Agâh'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. İbrahim Çelik

ÖZET

Akut Pankreatit Tanısı Alan Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranının Prognostik Değerinin Değerlendirilmesi

Dr. İbrahim Çelik,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, 35340 İnciraltı/İZMİR

Amaç: Bu çalışmada akut pankreatit (AP) tanılı hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)'nın pankreatit şiddeti ve prognozu öngörmedeki rolü araştırılmış, optimal NLO değerinin bulunması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2013-2019 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde akut pankreatit tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. NLO (başvuru anı:0.saat, 24 ve 48.saatler), CRP, LDH-albümin oranı (LAO) değerleri ile Ranson ve BISAP skorlarına göre hastalık şiddeti, mortalite, organ yetmezliği, hastanede kalış süresi, yoğun bakım gereksinimi karşılaştırıldı. NLO, CRP ve LAO değerleri için optimal kesim değeri, duyarlılık ve özgüllükleri ROC eğrisi analiziyle hesaplandı.

Bulgular: Hastaların başvuru anı, 24 ve 48.saat NLO ortalamaları sırası ile $10,59 \pm 11,30$; $9,24 \pm 11,49$; $7,96 \pm 8,24$ idi. BISAP skorlamasına göre 38 hasta (%16) şiddetli AP, 200 hasta (%84) hafif AP olarak değerlendirildi. Şiddetli AP'yi öngörmeye en iyi parametrenin %79 duyarlılık ve %67 seçicilik ile 24.saat NLO (cut-off:8) olduğu saptandı (EAA=0,823; %95 GA: 0,760-0,886; $p < 0.001$). Mortalite ve organ yetmezliğini öngörmeye ise en iyi parametrenin 48.saate bakılan NLO (sırasıyla cut-off:9,7 ve 6,3) olduğu saptandı ($p < 0.001$). Başvuru anı CRP değeri ile akut pankreatit şiddeti ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastanede kalış süresi ve yoğun bakım gereksinimi ile 48.saat CRP değeri (sırasıyla cut-off:126 ve 213mg/L) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$). LAO cut-off:139,5 alındığında %88 duyarlılık ve %94 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptandı (EAA=0,950; %95 GA:0,898-1,000; $p < 0,001$). Ayrıca LAO ile hastanede kalış süresi, organ yetmezliği ve yoğun bakım gerekliliği olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p < 0,001$).

Sonuç: NLO ve LAO akut pankreatit prognozunun öngörülmesinde basit, uygun maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir belirteç olarak kullanılabilir. Yapılan birçok araştırmaya rağmen akut pankreatit prognozunu öngörmeye kullanılan skorlama sistemi veya laboratuvar

parametrelerinden hangisinin daha etkili olduğu henüz netleşmemiştir. Bu nedenle AP prognozunu öngörmede kullanılabilecek parametrelerin belirlenmesinde daha fazla hasta içeren, çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, nötrofil-lenfosit oranı, LDH-albümin oranı, prognoz



ABSTRACT

Evaluation of the Prognostic Value of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pancreatitis

Dr. İbrahim Çelik,

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Section of Gastroenterology, 35340 Inciraltı/Izmir

Objective: In this study, the role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in predicting pancreatitis severity and prognosis in patients with acute pancreatitis (AP) was investigated, and it was aimed to detect the optimal NLR value.

Materials and Methods: In the study, demographic, clinical, and laboratory data of the patients who were followed up with the diagnosis of acute pancreatitis in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine between 2013 and 2019 were retrospectively analyzed. NLR (at admission: 0. hour, 24, and 48. hours), CRP, LDH-albumin ratio (LAR) values were compared with disease severity according to Ranson and BISAP scores, mortality, organ failure, length of hospital stay, and intensive care requirement. Optimal cut-off value, sensitivity, and specificity for NLR, CRP, and LAR values were calculated by ROC curve analysis.

Results: The mean NLR at the time of admission, 24th, 48th hours, respectively, was 10.59 ± 11.30 ; 9.24 ± 11.49 ; 7.96 ± 8.24 . According to BISAP scoring, 38 patients (16%) were evaluated as severe AP and 200 patients (84%) were evaluated as mild AP. The best parameter for predicting severe AP was detected to be 24h NLR (cut-off:8) with 79% sensitivity and 67% specificity (AUC=0.823; 95%CI: 0.760-0.886; $p < 0.001$). The best parameter for predicting mortality and organ failure was NLR at 48 hours (cut-off: 9.7 and 6.3, respectively) ($p < 0.001$). No statistically significant correlation was detected between the CRP value at the time of admission and the severity of acute pancreatitis and mortality. There was a statistically significant difference between the length of stay in the hospital and the need for intensive care and the 48th hour CRP value (cut-off: 126 and 213 mg/L, respectively) ($p < 0.001$). When the LAR cut-off: value is 139.5, 88% sensitivity and 94% specificity in predicting the mortality (AUC=0.950; 95% CI: 0.898-1,000; $p < 0.001$). There

was also a statistically significant relationship between LAR and the hospital stay, organ failure, and intensive care requirement ($p < 0.001$).

Conclusion: NLR and LAR can be used as a simple, cost-effective, and easily accessible marker in the prediction of acute pancreatitis prognosis. Despite many studies, it has not yet been clarified which of the scoring system or laboratory parameters used to predict the prognosis of acute pancreatitis is more effective. Therefore, multicenter, prospective studies with more patients are needed to determine the parameters that can be used to predict the prognosis of AP.

Key Words: Acute pancreatitis, neutrophil-lymphocyte ratio, LDH-albumin ratio, prognosis



1. GİRİŞ VE AMAC

Akut Pankreatit (AP); pankreatik enzimlerin anormal aktivasyonu ve birçok inflamatuvar mediyatörün salındığı, pankreasın ani gelişen inflamasyonu ve destrüksiyonu ile karakterize klinik bir tablodur (1). Etiyolojisinin %80'ini safra taşı hastalıkları ve aşırı alkol kullanımı oluşturur (2). %6-10 arasında değişen mortalite oranı bulunmaktadır (3). Son yıllarda AP insidansı tüm dünyada yaklaşık 100,000 kişide 34 vakaya yükselmiştir (4).

AP'nin şiddetini belirlemede 2012 yılında revize edilen Atlanta sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre akut pankreatit hafif, orta ve ciddi AP olarak üç gruba ayrılır (1). Hafif formda seyreden AP tiplerinde klinik sonuçlar iyidir, genellikle bir hafta içerisinde oluşan hasar sınırlanır ve kendiliğinden geriler. Orta şiddetli AP'de ise geçici organ yetmezlikleri ve lokal komplikasyonlar görülebilir. Bunun yanında AP'li hastaların %10-20 kadarında da hastalık daha ciddi seyredip daha şiddetli sistemik etkiler gözlenip çoklu organ yetmezliği ortaya çıkabilmektedir ve bu da %40'lara varan oranlarda mortaliteyi beraberinde getirmektedir (2). AP'nin yaklaşık %5-10'unda lokal komplikasyonlar olarak belirtilen peripankreatik sıvı kolleksiyonları, pankreatik veya peripankreatik nekroz, psödokist ya da walled-off necrosis (WON) gelişebilir. Pankreatik veya peripankreatik dokuda nekroz geliştiğinde nekrotik doku steril kalabileceği gibi bazen enfekte olup infekte pankreatik nekroz (IPN) halini de alabilir. Bu durum mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve genellikle AP'nin ortaya çıkışından 2-3 hafta sonra gelişir (3). Bunun yanında AP'nin hem erken tanısı hem de şiddetli seyredeceğini öngören faktörlerin erken saptanıp hasta takibinin buna göre planlanması tedavi yaklaşımında büyük önem taşımaktadır. Özellikle yüksek riskli hasta grubunda agresif sıvı desteği, organ yetmezliği açısından yakın takip, uygun antibiyotik kullanımı ve endoskopik girişimsel işlemler gibi spesifik tedavilerin uygulanmasıyla hastalar büyük fayda görmektedir.

Şiddetli AP gelişimini öngörmek birçok parametre araştırılmıştır. Plevral efüzyon, obezite, yaş, kan üre azotu, serum kreatinin, hematokrit, C-reactive protein (CRP), prokalsitonin gibi parametreler olduğu gibi Ranson skorlaması, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), Bedside index of severity in AP (BISAP) ve acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II) skoru gibi çoklu parametrelerden oluşan skorlama sistemleri de kullanılmaktadır (5,6). Ranson skorlaması, skor arttıkça hastalığın daha ciddi seyredeceğini göstermektedir (7). Bunun yanında APACHE-II sınıflaması altın standart gibi kabul edilmekle birlikte yoğun bakım dışında takip edilen hastalar için geçerliliği çok mümkün değildir. Sonrasında geliştirilen Sequential organ failure assesment (SOFA)

skorlaması da ihtiyacı karşılamamış olup sadece yoğun bakım hastaları için uygundur ve bütün hastalarda rutin kullanılamamaktadır. Yapılan çalışmalarda CRP, serum prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6) testlerin ciddi AP'yi öngörmeye kullanılabileceği belirtilmiştir (8,9).

Hemogram tetkiki kolay ve hızlı çalışılabilen, ucuz, inflamasyon durumunda anlamlı değişiklikleri gösteren parametreler içerir. Ciddi sepsis, bakteriyemi, inflamasyon, stres gibi durumlarda nötrofil sayıları artarken lenfosit sayıları azalır. AP'de oluşan inflamasyon nedeni ile Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) AP'de prognozu öngörmeye kullanılabilir.

Son yıllarda Nötrofil-Lenfosit Oranı'nın prognostik değeri üzerinde birçok çalışma mevcuttur. Suppiah ve arkadaşları AP tanılı hastalarda artmış NLO'nun hafif ve ciddi hastalık ayırımını etkin bir şekilde yaptığını göstermişlerdir (10). Yine akut pankreatit tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada şiddetli akut pankreatiti öngörmeye safra taşına bağlı pankreatitte NLO'nun anlamlı olduğu, hatta CRP'den daha anlamlı ölçüde yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiş, bununla birlikte alkole bağlı AP'de anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir (11). Farklı bir çalışmada da NLO'nun, Ranson skoruna korele şekilde AP tanılı hastalarda hastalık şiddetini göstermede erken prediktif bir faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (12). 70'i şiddetli AP olmak üzere 490 Akut Pankreatit olgusunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaneye başvuruda bakılan NLO ve hastaneye yatışlarından 24, 48 ve 72 saat sonra bakılan NLO'nun yüksek olmasının, ciddi akut pankreatit ve organ yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Biz bu çalışmada literatürden farklı olarak organ yetmezliği, yoğun bakım gereksinimi, hastanede kalış süresi, mortalite gibi prognostik faktörlerin yanında HAPS, Ranson ve BISAP skorlamalarını ayrı ayrı NLO ve CRP ile karşılaştırıp NLO'nun AP prognozu ile ilişkisini daha kapsamlı bir şekilde göstermeyi hedefledik. NLO ve CRP'nin yanında beyaz küre sayısı (WBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), serum albümin değeri, LDH/albümin oranı gibi birçok parametreyi de inceledik. Şiddetli akut pankreatit ve buna bağlı mortaliteyi öngörmeye kullanılabilecek NLO 'nun prognostik gücünü, hangi günde bakılan değerin daha anlamlı olduğunu ve anlamlı kabul etmek için cut-off değerini bulmayı amaçladık. Böylelikle şiddetli akut pankreatit ve prognoz tayininde kolay uygulanabilen, ucuz, sensitivitesi yüksek bir prediktif faktörü bulmak ve hastaları buna göre takip etmek hastalığın prognozunu olumlu anlamda etkileyecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PANKREATİT

2.1.1. Tanım ve İnsidans

Akut Pankreatit (AP); pankreatik enzimlerin anormal aktivasyonu ve birçok inflamatuvar mediyatörün salınması sonucu pankreası, değişik derecelerde peripankreatik dokuları, uzak organ ya da sistemleri de etkileyebilen pankreasın ani gelişen inflamasyonu ve destrüksiyonu ile karakterize klinik bir tablodur. AP; oluşan hasarın pankreasta sınırlandığı, komplikasyonların genellikle görülmediği hafif formda seyredebildiği gibi lokal ve sistemik komplikasyonlara, hatta organ yetmezliklerine kadar ilerleyip mortaliteye neden olabilen şiddetli pankreatit olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Son yıllarda AP insidansı tüm dünyada yaklaşık 100.000 kişide 34 vakaya yükselmiştir (4). Akut pankreatit insidansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (14). Xiao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaş ve cinsiyet ile insidans arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Hastalığın yıllık mortalitesi 100.000 kişide 1,16 olarak saptanmıştır. Bölgesel olarak bakıldığında Kuzey Amerika’da insidansı Avrupa’ya göre daha yüksek saptanmış fakat mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır (15). Hafif seyirli akut interstisyel ödematöz pankreatit vakaların çoğunluğunu oluştururken, nekrotizan pankreatit formu vakaların %5-10’unda görülmektedir. Ayrıca nekrotizan pankreatit %20’nin üzerinde mortaliteye neden olabilmektedir (16). Ülkemizde Çalık ve arkadaşlarının 1980-2016 yılları arasındaki akut pankreatit vakalarının derlemesinde 959 hastanın verileri incelenmiş, nekrotizan pankreatit oranı %28 olarak saptanmıştır (17).

2.1.2 Etiyoloji

Akut Pankreatit etiyolojisinin %80’ini safra taşı hastalıkları ve alkol kullanımı oluşturmaktadır (2). Safra taşı ve alkole ek olarak ilaçlar, toksinler, metabolik nedenler (hiperkalsemi, hiperlipidemi), enfeksiyonlar, travma, iskemi, genetik, idiopatik, otoimmün nedenler, pankreatik kanal tıkanmasına neden olan faktörler diğer etiyolojiler olarak sıralanabilir (18). Ülkemizde yapılan bir çalışmada biliyer etiyoloji olguların %70’ini, idiopatik AP vakaların %16’sını, alkol %7 ve hiperlipidemiye bağlı AP tüm olguların %4’ünü oluşturduğu bildirilmiştir (17).

2.1.2.1 Safra Kesesi Taşları

Biliyer pankreatit için başlatıcı olay safra kesesi taşlarının Ampulla Vater'den geçerken oluşturduğu geçici obstrüksiyon veya ampullada taşa bağlı gelişen ödeme sekonder olarak pankreatik kanala safra reflüsünün olabileceği muhtemel mekanizma olarak düşünülmektedir (19). Safra taşı olan hastaların sadece %5'inde pankreatit gelişir. 5 mm'den küçük taşlar sistik kanalı daha rahat geçip ampullaya ulaştığından safra çamuru ve mikrolitiazisi mevcut olan hastalarda pankreatit görülme riski daha büyük safra taşına sahip hastalara göre daha yüksektir (18). Kolesistektomi yapılan hastalarda AP'in tekrarlamasının azalması da bu neden sonuç ilişkisini desteklemektedir. Safra kesesi taşı olan erkek hastalarda AP gelişme riski kadınlara göre daha yüksek iken; toplumda kadınlarda safra taşı prevalansı daha yüksek olduğundan biliyer pankreatit insidansı kadın cinsiyette daha yüksektir (20).

2.1.2.2 İlaç ve Toksinler

Akut Pankreatit'e en sık neden olan toksin etil alkoldür. Safra taşlarının ardından %30-35 ile AP'nin en sık ikinci nedenidir (21). Yoğun alkol kullanan hastalarda kronik pankreatit zemininde AP atağı gelişebilir. Kronik alkol kullanımı diyebilmek için 5 yıldan uzun süredir, günde 4-5 kez ve 10 gr/gün'den fazla alkol alımı olmalıdır (22). Yoğun alkol kullanan hastalarda kronik pankreatit zemininde AP atağı gelişebilir.

Alkolün pankreastaki hasar mekanizması direkt toksisite, oksidatif stres, pankreatik enzim salınımında değişiklik gibi birçok olayın ortak sonucu olarak görülmektedir (18). Ayrıca alkolün protein tıkaçı, oddi sfinkteri spazmı, proteaz aktivasyonu ve kolesistokinin salgılanmasındaki artışa bağlı pankreatik ekzokrin salgısının aşırı uyarılması sonucu pankreatite neden olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (23).

Toplumda alkol kullanımına genellikle sigara kullanımının da eşlik etmesi nedeni ile sigara, hem alkol nedenli AP'nin etkisini arttırmakta hem de AP için tek başına bağımsız bir risk faktör oluşturmaktadır (22).

İlaç ilişkili pankreatit %0,1-2 ile AP'nin nadir bir sebebidir (24). İlaç ilişkili pankreatit gelişimi bildirilen vaka sayısı, ilaç sonrası latent periyodunun süresi, pankreatit gelişiminden sorumlu tutulan ilacın tekrar verilmesi sonucu AP oluşması gibi faktörlere göre ilaçlar dört sınıfa ayrılmıştır. En çok sorumlu tutulan ilaçlar sınıf 1 ve sınıf 2 dir.

Tablo 1. Akut Pankreatit gelişiminden sorumlu tutulan ilaçlar (25)

Sınıf I	Sınıf II
Alfa metildopa, azodisalisilat, karbimazol, kodein, sistosin, arabinosid, dapson, enalapril, furosemid, izoniazid, mesalamin, metronidazol, pentamidin, pravastatin, prokainamid, simvastatin sulfametoksazol, sulindak, tetrasiklin, valproik asit, 6-merkaptopürin, retinoik asit, amiodaron, azatiopürin, ifosfamid, lamivudin, losartan, metimazol, nelfinavir, omeprazol, premarin, sulfametazol, trimetoprim-sulfametazol	Asetaminofen, klortiyazid, klozapin, eritromisin, östrojen, L- asparajinaz, propofol, tamoksifen

Diyabet tedavisinde kullanılan GLP-1 yolağı üzerinden etki eden Eksenatid (GLP-1 agonisti) ve Sitagliptin gibi DPP-4 inhibitörleri ile ilişkili pankreatit vakaları bildirilmiştir (26). Kortikosteroidler, azatiopürin, tiyazid gibi ilaçlar da pankreas asiner hücrelerinde hasar oluşturarak AP'ye neden olur (27).

2.1.2.3 Metabolik Nedenler (Hipertrigliseridemi, Hiperkalsemi)

Hipertrigliseridemi, akut pankreatitlerin yaklaşık %4'lük kısmını oluşturmaktadır. 1000 mg/dL'nin üzerindeki serum trigliserid değerlerinde akut pankreatit atakları indüklenebilmekle birlikte daha düşük düzeylerde (500-1000mg/dl) de AP'nin oluşabildiği gösterilmiştir. Trigliseridlerin hidrolizi sonucu açığa çıkan serbest yağ asitlerinin aşırı oluşumunun pankreatit mekanizmasında rol alabileceği düşünülmektedir (28). Çocuklarda genellikle kalıtsal hiperlipidemilere bağlı AP gelişirken, erişkinlerde ise alkolizm, kontrolsüz diyabet ve obeziteye ikincil hipertrigliseridemi söz konusudur (29).

Hiperkalsemi AP'nin çok nadir bir sebebidir (30). Daha çok hiperparatiroidiye ikincil hiperkalsemilerde görülürken metastatik tümörler, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı, sarkoidoz, D vitamini intoksikasyonu gibi nedenlere bağlı ortaya çıkan hiperkalsemi sonrası da görülebilmektedir. Kalsiyumun parankimde birikimi ve pankreatik enzimleri aktif hale getirmesi sonucu akut pankreatite neden olduğu düşünülmektedir (31).

2.1.2.4 Travma ve ERCP

Pankreasın retroperitoneal lokalizasyonu nedeniyle künt veya penetran karın travmaları sonrası pankreas hasarı nadir de olsa görülebilir (32). Cerrahi işlemler sonrasında da AP görülebilmektedir. Biliyer patolojilerde tanı ve tedavi amaçlı olarak yaygın şekilde kullanılan Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi sonrasında, bir komplikasyon olarak akut pankreatit gelişebilmektedir. AP, ERCP'nin sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir (33). ERCP sonrası gelişen pankreatit insidansı %1 ile %10 arasında değişmektedir (34). Mekanizmasında pankreatik kanala yapılan girişim esnasında oluşan mekanik hasar ve kontrast enjeksiyonu sonrası meydana gelen hidrostatik etkinin neden olabileceği düşünülmektedir (35).

2.1.2.5 Pankreatik Kanal Tıkanması

Obstrüksiyon ile AP'ye neden olan durumlar biliyer askariasis, periampuller divertikül, annüler pankreas, pankreatik ve periampuller tümörler olarak sıralanabilir. Nadir olarak, pankreatik divizyum, çölyak hastalığına ikincil duodenal inflamasyon ve papiller stenoz da tekrarlayan akut pankreatit ataklarına neden olabilir (36–38). Oddi sfinkteri disfonksiyonu üst abdomen ağrısı, karaciğer enzimlerinde geçici yükseklik, koledokta genişleme ve geçici pankreatit atakları ile seyredebilir. Yapısal olarak AP'yi açıklayacak nedenin bulunamadığı özellikle tekrarlayan idiyopatik AP vakalarında oddi sfinkteri disfonksiyonu altta yatan sebep olabilir (39).

2.1.2.6 Enfeksiyonlar

Sitomegalovirüs, kabakulak, kızamıkçık, coxsackie B virüsleri, tüberküloz, brusella, leptospiroz, kandida, histoplazmozis, ascaris enfeksiyonları AP'nin nadir nedenleri arasındadır (18,36).

2.1.2.7 Genetik

İdiopatik AP hastalarında veya çocuklarda tekrarlayan AP ataklarında herediter nedenler akla gelmelidir. Katyonik tripsinojeni kodlayan Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları (PRSS1) sonucu otozomal dominant kalıtımla geçen ailesel pankreatit gelişmektedir. Kistik

Fibrozis CFTR gen mutasyonu sonucu otozomal resesif geçişli kalıtsal pankreatit meydana gelir. Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) ve Kimotripsin C (CTRC) mutasyonları da diğerk akut pankreatit ile seyredabilen genetik mutasyonlardır.

2.1.2.8 Otoimmün Nedenler

Otoimmün pankreatit, pankreasın lenfosit infiltrasyonuna bağılı fibrozisi ve buna bağılı organ disfonksiyonu ile sonuçlanan otoimmün inflamatuvar süreç ile karakterize bir kronik pankreatit tipidir. Otoimmün pankreatit serum immunglobulin G4 artışı ve biliyer obstruksiyon varlığı ile karakterizedir. Ayrıca ana pankreatik kanalın etkilenmesi sonucu diyabet ve ekzokrin pankreatik yetmezlik gibi kronik pankreatit bulgu ve semptomları oluşabilir. Ancak otoimmün pankreatite bağılı akut pankreatit gelişmesi oldukça nadir görülür (40) Bazı otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, romatoid artrit, primer biliyer siroz) da AP'ye neden olabilmektedir (41).

2.1.2.9 Diğerk Nedenler

Pankreasta iskekiye neden olan herhangi bir sebep AP'ye neden olabilmektedir. Ancak pankreas hem süperior hem de inferior pankreatikoduodenal arterden kanlandığından iskemisi oldukça nadir görülür. Çeşitli vaskülitlerde (poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritamotuzus), anjiyografi sonrasında, intraoperatif hipotansiyon gelişmesi sonrası, gebelik, hiperkoagulabilite durumları gibi arteriyel dolaşımın bozulduğu durumlarda iskemik akut pankreatit ortaya çıkabilir (42). Biliyer sistem veya pankreasın anatomik anomalileri, akrep zehiri gibi durumların da akut pankreatit nedeni olabileceğı bildirilmiştir (41). Ayrıca ağır yanıklar, renal transplantasyon sonrası, post-operatif, anoreksia nervosa gibi nedenler de nadiren akut pankreatite yol açabilmektedir. Olguların yaklaşık %10-30'unda akut pankreatit etiyolojisi saptanamaz. Bu vakalar idiyopatik AP olarak değerkendirilir (21,43).

Tablo 2. Akut Pankreatit Etiyolojisi (18)

Etiyoloji	Örnek
Safra taşı	Safra taşı Mikrolitiazis
İlaç ve toksinler	Etil ve metil alkol Sigara Azatiyopürin, 6- merkaptopürin, pentamidin didanosin, sülfonamidler, tiyazidler, salisilatlar, valproik asit ve diğerleri
Metabolik	Hiperlipidemi Hiperkalsemi
Travma	ERCP sonrası Künt veya penetran travma Cerrahi sonrası
Pankreatik kanal tıkanması	Benign pankreatik kanal striktürü Benign ampüller striktür (Çölyak Hastalığı, divertikül) Ampulla adenom veya adenokarsinomu Pankreatik duktal adenokarsinom İntraduktal papiller müsinöz neoplazi Pankreatik divizyum Oddi sfinkter disfonksiyonu
Enfeksiyonlar	Sitomegalovirüs, Kabakulak, Kızamıkçık, Coxsackie B virüsleri Candida, Histoplazmozis Ascaris
Genetik	PRSS1 mutasyonları CFTR mutasyonu SPINK1 mutasyonları
Otoimmün Pankreatit	
İdiyopatik Pankreatit	

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi PRSS1: Katyonik Tripsinojen

CFTR: Kistik Fibrozis Transmembran İleti Regülasyon Geni SPINK1: Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1

2.1.3 Patogenez

Akut pankreatitin patogenezi henüz net olarak ortaya koyulamamış olsa da patogeneizde rol oynayan temel mekanizmanın pankreas asiner hücrelerinde, kanallarda ve interstisyel alanda normalde inaktif olarak bulunan zimojenlerin (sindirim enzimi prekürsörlerinin) erken aktivasyonu ile pankreas dokusunun otodijesyonu (kendi kendini sindirme) ile sonuçlanan patolojik süreç olduğu belirtilmektedir (44). Ayrıca kolesistokinin, alkol, safra asitleri gibi faktörler pankreas asiner hücrelerinde endoplazmik retikulumda (ER) depolanmış olan kalsiyumun hücre içine salınmasına yol açar. Artan kalsiyum hem tripsinojen aktivasyonuna hem de inflamatuvar yolların aktive edilmesine neden olur (44). Hücreler olarak ise otofajinin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon gelişmesi ve ER stresi oluşması hücre içinde ATP azalmasına neden olup, membran potansiyelindeki değişikliklerin sonucu ile apoptozis veya nekroza ilerleyen süreç başlamaktadır (45,46). AP patogenezinde düzensiz yapıda üretilip eksozom olarak hücre dışına salınan mikroRNA'ların asiner hücrelerin apoptoz veya nekrozunda, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynadığı ileri sürülmüştür (47). Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalar, ağır pankreas hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıtın Nükleer Faktör Kappa B (NFkB) üzerinden akut pankreatit patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (48,49).

Patolojik süreci başlatan sebep her ne olursa olsun AP gelişiminde pankreasın lokal inflamasyonu, genel inflamatuvar yanıt ve bazı vakalarda gelişen multiorgan disfonksiyonu olarak üç aşamadan söz edilebilir (50). Sürecin başlangıcı olarak kabul edilen proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonuna neden olan faktörler intrasellüler pankreatik tripsin inhibitörü aktivitesinin azalması, lizozomal hidrolaz katepsin B tarafından tripsinojenin tripsine dönüştürülmesi, zimojenlerin aktif proteaz içeren membranöz kompartmanlara yönelmesi, zimojenlerin ve lizozomal enzimlerin sitoplazmaya sızması ve buna bağlı gelişen proteolitik aktivasyon, tripsinojenin otoaktivasyonu, zimojenlerin endositik yolla alınması, işlenmesi ve oksidasyonu ile proteolize duyarlılığının artmasıdır (51).

Erken dönemde pankreatik enzimlerin salınımı mikrodolaşım hasarını beraberinde getirir. Bunu lökosit kemoatraksiyonu, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı izler. Aktive olan tripsin, elastaz ve fosfolipaz A2 gibi çeşitli enzimler ile kompleman sistemi aktive olur. Nötrofil, lenfosit ve makrofajlardan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımı inflamasyonda rol oynar. Lokal olarak pankreasta ödem, iskemi ve son olarak nekroza kadar gidebilen sonuçlar ortaya çıkar. Sistemik olarak ise inflamatuvar sitokinlerin

salınımı sonrası sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), şok, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), plevral effüzyon, kalp ve böbrek yetmezliği ve hatta ölüme kadar ilerleyen tablo ortaya çıkabilir. AP'de gelişen hipovolemi, ödem, mikrodolaşım hasarı ve küçük arteriyovenöz şantlara bağlı bağırsak iskemisinin bir sonucu olarak bakteriyel translokasyon gelişebilir, bu süreç sepsis ve septik şoka ilerleyebilir (52).

Etiyolojik olarak bakıldığında ise biliyer pankreatit patogenezinde safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici obstrüksiyonuna bağlı olarak safranin pankreas kanalına reflüsü ve safra taşlarına ikincil ampullada obstrüksiyon veya ödem oluşmasının rol oynadığı düşünülmektedir (ortak kanal teorisi) (53,54). Diğer bir teori olan duodenal reflü teorisinde ise herhangi bir nedenle duodenal içeriğin ampulladan pankreatik kanala geri kaçışı sonrası özellikle enterokinaz enziminin pankreatik emzimleri aktive ettiği öne sürülmüştür (55).

Alkole bağlı AP'de yönelik birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Asiner hücrelerine direkt toksik etkisi, kolesistokinini indükleyerek zimojenlerin erken aktivasyonu, kolesistokininin transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kB (NFkB) ve aktive edici protein-1 aktivasyonu üzerindeki etkisinin alkole bağlı artışı, asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitlerin ortaya çıkması, Cocksackie virüsü B3'ün toksik etkilerine karşı pankreasın daha duyarlı hale gelmesi ve asetaldehit ve oksidatif stres ile pankreas hücrelerinin aktivasyonu sonrası kollajen ve diğer matris proteinlerinin üretiminde artışa neden olması bu mekanizmalardan bazılarıdır (56).

Hipertrigliseridemiye bağlı AP'de kapillerdeki pankreatik lipazın etkisiyle serum trigliseritlerinden oluşan serbest yağ asitlerinin artan konsantrasyonuna bağlı oluşturduğu toksisitenin neden olduğu düşünülmektedir (28,57). Hiperkalseminin akut pankreatit oluşturmasında öne sürülen mekanizma, pankreatik kanallarda kalsiyum depozitlerinin oluşması ve kalsiyuma bağlı tripsin aktivasyonudur (31,58).

CFTR gen mutasyonu olan hastalarda AP'nin nedeni duktal obstrüksiyondur. Pankreatik sekresyon yoğun bikarbonat içeriklidir ve klor-bikarbonat değişiminde görevli olan CFTR proteini tarafından bu değişim sağlanır. CFTR geninde mutasyon olması durumunda bikarbonat değişimi yetersiz olmakta ve sekresyon içeriği visköz bir hal alarak obstrüksiyona yol açmaktadır (59). Pankreastaki tripsin aktivitesinin yaklaşık %20'sini bağlayıp inaktive edebilen Pankreas Sekretuar Tripsin İnaktivatörü (PSTI veya SPINK1) geninde mutasyon varlığında herediter pankreatit ortaya çıkabilmektedir (60).

2.1.4 Akut Pankreatit Tanısı

Akut pankreatitin tanısı, aşağıda verilen üç kriterin en az ikisinin karşılanması ile konur (27):

1. Akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısı (akut başlangıçlı, şiddetli, genellikle sırta yayılan epigastrik ağrı),
2. Serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme,
3. Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans ve/veya Ultrasonografi gibi görüntülemelerde akut pankreatite özgü bulguların saptanması.

2.1.5 Akut Pankreatit Kliniği

2.1.5.1 Anamnez

AP'den şüphelenilen hastaların anamnezinde komorbid hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, safra taşı öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi/travma/ERCP öyküsü, daha önce benzer atak geçirip geçirmediği, gebelik, aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların tamamına yakınının geliş şikayeti karın ağrısıdır. Karın ağrısı tipik olarak; akut başlangıçlı, şiddetli, epigastrik bölgeden başlayarak kuşak tarzında üst kadrana ve sırta uzanan karakterdedir. Ağrı birkaç gün yoğun olarak devam edebilir. Gıda ve alkol alımı ile daha da şiddetlenebilir. Biliyer pankreatit vakalarında hızlı başlangıçlı ve daha lokalize bir ağrı mevcut iken, biliyer dışı pankreatit hastalarında daha çok yavaş başlangıçlı tam olarak yeri belirtilemeyen bir ağrı paterni görülebilir. Hastaların büyük bir kısmında karın ağrısına bulantı ve kusma eşlik edebilmektedir (61). Ateş erken dönemde sitokin salınımına geç dönemde enfekte nekroza bağlı AP nedenli olabileceği gibi, pnömoni, apse, kolanjit gibi enfeksiyonlara ikincil de olabilmektedir (27). Bazı hastalarda anoreksi, halsizlik, oral alım bozukluğu tabloya eşlik edebilir. Sarılık hastaların %20-30'unda görülebilir, pankreatik inflamasyona sekonder ileus gelişebilir. Hafif şiddetli pankreatiti olan bazı hastalarda klinik silik olabileceği gibi şiddetli pankreatit vakalarında da hastanın genel durumu ve şikayetleri hastalığının şiddeti ile korele olmayabilir. Çoklu komorbiditesi olan hastalarda ya da obezlerde klinik daha kötü seyredebilir (62).

2.1.5.2 Fizik Muayene

Hastaların çoğunda ağrı epigastriyum ya da sağ üst kadranda iken bazı hastalarda tüm batında yaygın hassasiyet ya da defans olabilir. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi sebebiyle her zaman fizik muayene bulgusu saptanmayabilir. Ağrı tipik olarak kuşak tarzında sırtta yayılabilir. Ateş, AP'nin neden olduğu inflamasyon veya enfeksiyon birlikteliği sonucu görülebilir. İleus gelişmesi sonucu abdominal distansiyon ve azalmış barsak sesleri saptanabilir. Bazı hastalarda skleralarda veya vücutta ikter görülebilir. GİS kanama gelişebilir. AP'nin oluşan komplikasyonlarına ikincil klinik ve fizik muayene bulguları ortaya çıkabilir. Plevral efüzyon gelişmesi sonucu akciğer seslerinde azalma ve matite saptanabilir. Psödokist ya da apse oluştuysa palpasyonda ele gelebilir. Nonspesifik olarak pankreasta nekroz varlığına veya retroperitoneal kanamaya işaret edebilen fizik muayene bulgularından periumblikal bölgede Cullen Belirtisi, lomber boşluklarda Grey Turner Belirtisi ya da umblikal ligamentte Fox Belirtisi olarak tabir edilen mavimsi morumsu renkte lezyonlar hemorajik pankreatitin bulguları olarak görülebilir (63).

2.1.5.3 Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatitte sistemik inflamatuvar yanıt veya enfeksiyon birlikteliği sonucu lökositoz görülebilir. Üçüncü boşluklara sıvı kaybına bağlı hemokonsatrasyon ve bunun sonucunda hematokritte yükselme, hipovolemi ve prerenal azotemi nedeniyle BUN (kan üre azotu) ve kreatinin artışı, hiperglisemi, hipoalbuminemi, hipokalsemi saptanabilir. İnflamatuvar süreçte IL-1 ve IL-6'ya karşı karaciğerden salgılanan bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) artışı görülebilir. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri daha çok biliyer etiyolojide artış gösterir. 150 IU/L'den yüksek ALT düzeylerinin biliyer etyoloji AP tanısında %95 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (29).

Serum veya idrarda amilaz ve lipaz düzeyleri akut pankreatit tanısını koymada kullanılan önemli laboratuvar testlerdir. Amilaz, semptomların başlangıcından 6-12 saat kadar sonra kanda yükselir. Yarı ömrü yaklaşık 10 saattir ve 3-5 gün sonra normal serum düzeyine döner. Apse ya da psödokist gibi komplikasyonlarda daha uzun süre serum düzeyi yüksek kalabilir. AP teşhisinde %67-83 duyarlılık ve %85-98 özgüllüğe sahiptir (64). Serum amilaz değerleri ve akut pankreatitin şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Alkole bağlı pankreatit hastalarında amilaz üretimindeki yetersizlik nedeniyle, hipertrigliseridemiye

ikincil pankreatit gelişen hastalarında da trigliserit yüksekliğinin amilaz ölçümlerini etkilemesi sonucu amilaz seviyesi belirgin olarak artmayabilir. Amilaz düzeyi pankreatit haricinde; tükrük bezi hastalıklarında, gastrointestinal sistem hastalıklarının çoğunda, kronik böbrek yetmezliği hastalığında, bazı jinekolojik hastalıklarda ve makroamilazemi durumlarında yüksek saptanabildiğinden lipaza göre özgüllüğü düşüktür (64). Lipazın ise vücutta ana kaynağı pankreastır. Pankreas asiner hücrelerinde granüller halinde sentezlenir ve depolanır. %99'dan fazlası daha sonra duktal sistemlerde atılır ve %1'den azı lenfatikler ve kılcal damarlar yoluyla genel dolaşıma geçer. AP için serum lipazının sensitivite ve spesivitesi (%82-100) yüksektir (64). Semptomların başlamasından 4-8 saat sonra yükselir, 24.saatte pik değere ulaşır ve 8-14.günlerde ise normal serum seviyesine döner (65). Lipaz, serum düzeyinin amilaza göre daha erken yükselip kanda daha uzun süreli yüksek kalması nedeniyle semptomların başlangıcından 24 saat sonra hastaneye başvuran hastaların tanısını koymada daha kullanışlıdır (66).

2.1.5.4 Radyolojik Bulgular

AP ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri direkt batın ve akciğer grafisi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ERCP, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS)'dir (2).

Düz grafilerin AP'deki yeri sınırlıdır. Çoğu vakada direkt batın grafisinde bulgu elde edilemez. Nadiren ciddi vakalarda pankreasa komşu bir barsak ansında dilatasyon saptanabilir (sentinel loop belirtisi). Pankreasa komşu kolon segmentindeki spazm nedeniyle kolonda gaz dolu bölümün ardından ani bir kesilme görülebilir (cut-off belirtisi). Hastada ileus gelişmiş ise direkt batın grafisinde saptanabilir, AP bulgusu olarak nadiren pankreasta kalsifikasyon görülebilir. Akciğer grafisinde ise sol diyaframda elevasyon, tek taraflı veya bilateral plevral effüzyon, atelektazi, pnömoni saptanabilir (29).

Transabdominal USG, AP etiyojisinde önemli bir yere sahip olan safra kesesi taşlarının gösterilmesinde duyarlılığı %95, koledok taşlarını göstermede ise %50 civardır. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeni ile vakaların %30'unda kolon veya midenin gaz ve distansiyonu nedeniyle optimal görüntü alınamaması dezavantajı olsa da ucuz, tekrarlanabilir ve noninvazif bir tetkik olması nedeni AP tanısında ilk başvuru görüntüleme yöntemlerindendir (29). Ultrasonografi ile peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist, parankimde genişleme tespit edilebilir, gebelerde kullanımı güvenlidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): İntravenöz kontrastlı abdomen BT, ödematöz ve nekrotizan akut pankreatitin ayırıcı tanısı, AP şiddetinin belirlenmesi, lokal komplikasyonların gösterilmesi, ek batin patolojileri birlikteliği veya ekartasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Hafif şiddetli AP olgularında, tomografide sadece pankreatik genişleme saptanabilir, ödem ve inflamasyonun çevre yağ dokusuna yayılmasıyla pankreasın sınırları düzensiz görülebilir. BT, USG'ye göre hastalığın tanı ve takibinde daha doğru ve hassas bir yöntemdir. Kontrast madde maruziyetinin olması, hastalığın ilk 48 saatinde bulguların net olarak görüntülemelere yansımama durumu, biliyer sistemde kalsifiye olmayan veya küçük boyutlu taşların gösterilmesinde yetersiz kalması dezavantajlarıdır. Özellikle hafif olgularda BT'de pankreas tamamen normal olarak görülebilmektedir. Klinik ve laboratuvar verileri ile AP tanısının net koyulamadığı durumda tanıyı doğrulama amacı dışında tanı anında BT görüntülemesine gerek yoktur. Ancak AP etiyojisinin belirlenmesinde, özellikle şiddetli AP bulgularının saptanmasında ve komplikasyonların gösterilmesinde prognoz açısından en faydalı görüntüleme yöntemidir. Bulguların görüntülemelerde net olarak ortaya koyulabilmesi için semptomların başlangıcından en az 72 saat sonra BT görüntülenmesinin yapılması önerilmektedir (67,68). AP şiddetini belirlemede Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (CTSI) (Balthazar, 1990), Modifiye CTSI (Mortele, 2004) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir (69).

Akut pankreatit tanısında ve komplikasyonların gösterilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) en az BT kadar etkili olduğu saptanmıştır. Kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) pankreas parankiminin kontrast tutmaması nekroz varlığını gösterir. Radyasyon riskinin olmaması ve BT'nin iyotlu kontrastlarına göre çok daha düşük nefrotoksisite riskinin olması avantajlarıdır. MRG'nin erken akut pankreatit tanısı için kontrastlı abdominal BT'ye göre duyarlılığı daha yüksektir. Pankreatik ve safra kanallarını, akut pankreatitin komplikasyonlarını erken dönemde daha iyi gösterir (70,71).

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ise pankreas kanalları ve tüm ekstrahepatik safra yollarının noninvaziv olarak değerlendirilmesinde kullanılan safrayolu taşlarını göstermede duyarlılığı oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) biliyer sistem taşlarını, kitleleri, periampuller lezyonları, pankreatik kanalı, kistleri gösterebilmede abdomen USG'den çok daha duyarlı invaziv görüntüleme yöntemidir. BT ve MRG'de görüntülenemeyen çok küçük taşların araştırılmasında faydalıdır.

ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi) safra taşları, duktal darlıklar, pankreas divisum, periampuller bölge tümörleri gibi birçok etiyojinin tespit ve tedavisinde

başvurulan önemli bir endoskopik girişimdir. ERCP sonrası vakaların %1-10'unda akut pankreatit komplikasyon olarak gelişebilmektedir (34).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

AP şüphesinde hastanın anamnezi, klinik bulguları, fizik muayene, laboratuvar verileri ve görüntüleme yöntemleri ile hasta bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Karın ağrısına neden olabilecek her hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Başlıca peptik ülser hastalığı, kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, GİS perforasyonu, akut apandisit, ileus, mezenter iskemi, mezenter arter trombozu, yaygın peritonit, miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, renal kolik akılda bulundurulmalıdır. AP dışında lipaz yüksekliği ile prezente olabilecek nedenlerden kronik pankreatit, böbrek yetmezliği, akut kolesistit, barsak enfarktı, ileus, duodenal ülser, pankreas tümörleri, diyabet, diyabetik ketoasidoz, HIV hastalığı, HCV enfeksiyonu, ERCP işlemi, makrolipazemi, sarkoidoz, çölyak hastalığı, hiperlipazemiye neden olabilen ilaçlar, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi nedenler akılda tutulmalıdır. Amilaz yüksekliğinin ayırıcı tanısında başlıca akut ve kronik pankreatit, psödokist, pankreatik asit, alkolizm, siroz, akut kolesistit, tükrük bezi hastalıkları, parotit, travma, cerrahi, ERCP işlemi, intestinal obstrüksiyon, radyasyon, asidoz, renal yetmezlik, makroamilazemi, ektopik gebelik, fallop tüp hastalıkları, anoreksiya ve bulumiyadır (64,72).

2.1.7 Akut Pankreatitin Sınıflandırılması

Akut Pankreatit şiddetini öngörmede ve oluşabilecek komplikasyonların yönetiminde AP sınıflandırılması büyük önem taşır. Akut pankreatit tanısı sonrasında şiddet sınıflandırması, hastalığın ilk 48 saati içerisinde her hastaya yapılmalıdır. 1992 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Georgia'da yapılan Uluslararası Akut Pankreatit Sempozyumu'nda klinik tabanlı geliştirilen Atlanta Sınıflaması, 2012 yılında klinik ve radyolojik kriterler baz alınarak güncellenmiş ve Revize Atlanta Sınıflaması oluşturulmuştur (1).

Revize Atlanta Kriterleri'ne göre morfolojik olarak akut pankreatit; akut interstisyel ödematöz ve akut nekrotizan pankreatit olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır. İnterstisyel ödematöz pankreatit; pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterizedir. Akut nekrotizan pankreatit ise pankreas parankiminde veya peripankreatik dokularda nekrozun geliştiği AP formudur.

Akut pankreatit fazına göre, erken ve geç faz olmak üzere ikiye ayrılır. Erken faz, genellikle ilk bir haftalık dönemdir. Bu dönemde bölgesel pankreas hasarına ikincil sistemik inflamatuvar yanıt oluşmasına bağlı klinik oluşur. Geç faz ise genellikle ilk haftadan sonraki dönemdir. İlk haftadaki klinik tablonun ardından sistemik belirtilerin kalıcı bulgularının, pankreasta ya da çevresindeki değişikliklerin daha net oturduğu ve görüntüleme yöntemleri ile gösterebildiği fazdır.

Şiddet açısından ise hastalığın başlangıcından sonraki 48 saatte hastanın değerlendirilmesine göre hafif, orta şiddetli ve ciddi AP olarak üçe ayrılmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Atlanta Sınıflaması-1992

Hafif AP	1)Organ yetmezliği yok 2)Lokelize komplikasyon yok
Şiddetli AP	1)Lokelize komplikasyon varlığı ve/veya 2)Organ yetmezliği varlığı -Gastrointestinal kanama (> 500cc/24saat) -Sistolik kan basıncı ≤ 90 mmhg -Pao2 $\leq$ %60 -Kreatinin ≥ 2 mg/dl

PaO2: Parsiyel oksijen basıncı

Tablo 4. Revize Atlanta Sınıflaması-2012

Hafif şiddetli AP	1) Organ yetmezliği yok 2) Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Orta şiddetli AP	1) Geçici organ yetmezliği (48 saatten kısa süreli) 2) Devam eden organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyon varlığı
Ciddi AP	Bir veya daha fazla organda devam eden organ yetmezliği varlığı (48 saatten uzun süreli)

Revize Atlanta Sınıflaması'nda organ yetmezliğinin değerlendirilmesinde Modifiye Marshall Skorum Sistemi kullanılmıştır (1). Bu skorum sistemi respiratuvar, kardiyovasküler ve renal sistem skorumalarını içerir. Bu üç sistemden ez az biri için iki veya daha fazla puan alınması organ yetmezliği olarak tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Modifiye Marshall Skorum Sistemi

Organ Sistemi	Değerler	Skor
Respiratuvar Sistem (PaO ₂ / FiO ₂)	>400	0
	301-400	1
	201-300	2
	101-200	3
	≤101	4
Renal Sistem (Serum Kreatinin, mg/dl)	<1,4 mg/dl	0
	1,4-1,8 mg/dl	1
	1,9-3,6 mg/dl	2
	3,6-4,9 mg/dl	3
	>4,9 mg/dl	4
Kardiyovasküler sistem (Sistolik Kan Basıncı (SKB), mmHg)	>90 mmHg	0
	<90 mmHg (sıvı yanıtı var)	1
	<90 mmHg (sıvı yanıt yok)	2
	<90 mmHg ve pH <7,3	3
	<90 mmHg ve pH <7,2	4

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı FiO₂: Fraksiyone oksijen

2.1.8 Akut Pankreatitin Komplikasyonları

AP tanısı alan hastaların yaklaşık %85'ini oluşturan akut interstisyel ödematöz pankreatitin prognozu iyidir. Hastaların yaklaşık %15'inde pankreas parankimi veya çevre dokuların nekrozu ile seyreden nekrotizan pankreatit görülmektedir. AP'de genel mortalite %3-5 olmasına karşın bu oran nekrotizan pankreatit vakalarında mortalite %17'lere çıkmaktadır (61). AP'li hastaların çoğunda klinik hafif seyirlidir, hastalarda komplikasyon ve organ yetmezliği gelişmeden vakalar 3-5 günde iyileşir. Bununla birlikte hastaların %20'sinde lokal veya sistemik komplikasyon hatta bazı vakalarda organ yetmezliklerinin de

gelişebildiği orta ya da şiddetli akut pankreatit formu ortaya çıkabilir. Tekrarlayan AP atakları sonucunda kronik pankreatit oluşabilir (73).

2.1.8.1 Lokal Komplikasyonlar

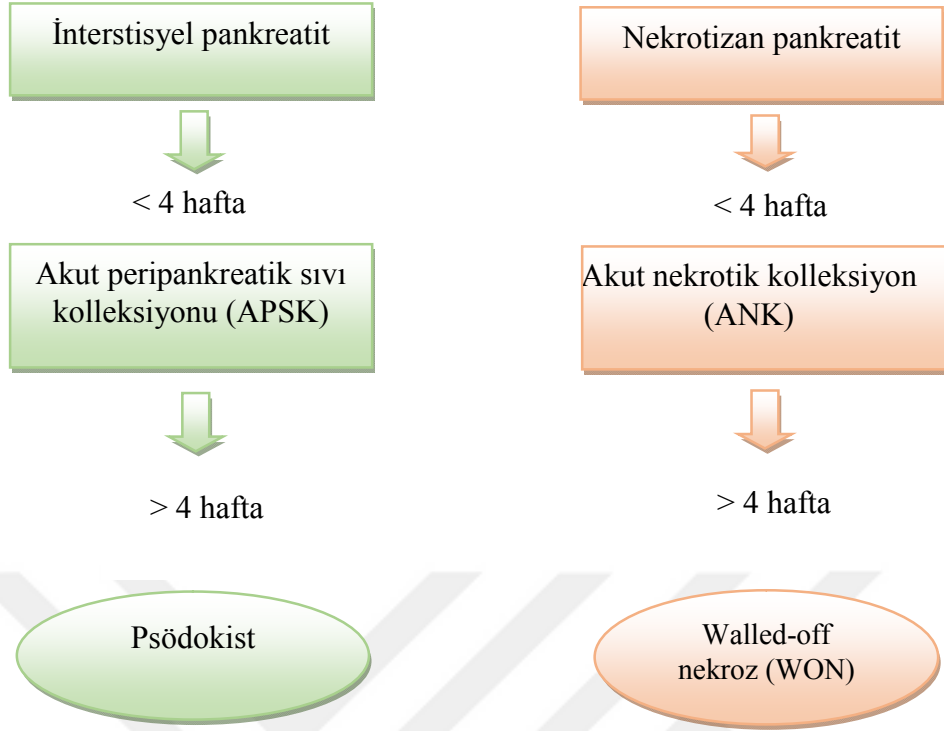
AP'nin lokal komplikasyonları akut peripankreatik sıvı kolleksiyonu, pankreatik psödokist, akut nekrotik kolleksiyon ve walled-off nekrozdur (WON). Akut peripankreatik sıvı kolleksiyonları ve akut nekrotik kolleksiyonlar ilk 4 hafta içinde oluşurken WON ve pankreatik psödokist 4 haftadan sonra görülmektedir. Kolonik nekroz, splenik veya portal vende tromboz, gastrik çıkış disfonksiyonu diğer lokal komplikasyonlardır (1).

Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, ilk dört hafta içerisinde gelişen etrafında çeper oluşmamış sıvı birikimidir, genellikle kendiliğinden geriler ve nadiren enfekte olur.

Psödokist ise akut interstisyel ödematöz pankreatite bağlı lokal koleksiyonların ilk dört haftadan sonra oluşan sınırları iyi tanımlanabilen bir duvarla çevrili, genellikle solid komponent içermeyen oluşumlardır. Hemoraji ya da enfekte psödokist gibi durumlarda yoğun içerikli olabilir. Asemptomatik hastalar kontrastlı BT ve MRG ile takip edilir. Karın ağrısı, gastrik veya duodenal obstrüksiyon, kilo kaybı, biliyer obstrüksiyon gibi klinik ile prezente olduğunda perkütan, endoskopik veya cerrahi olarak drenajı gerekebilir. Lokalize peripankreatik sıvı koleksiyonları bir aydan uzun süre geçmesi sonucunda psödokist halini alabilir.

Akut nekrotik sıvı koleksiyonları ise pankreas parankimi veya peripankreatik dokuda akut nekrotizan pankreatit sonrası genellikle ilk dört hafta içinde oluşan, içeriğinde sıvı ve nekrotik materyaller bulunan koleksiyonlardır. WON'dan farklı olarak koleksiyonu çevreleyen duvarı yoktur.

Walled-off nekroz (WON) ise akut nekrotizan pankreatitte genellikle ilk dört haftadan sonra oluşan sınırları net seçilebilen duvarla çevrili lezyonlardır. Pankreatik veya peripankreatik dokuda nekroz geliştiğinde nekrotik doku steril kalabileceği gibi bazen enfekte olup enfekte pankreatik nekroz (IPN) halini de alabilmektedir.



Şekil 1. Revize Atlanta Klasifikasyonu'na göre sıvı koleksiyonları (1)

2.1.8.2 Sistemik Komplikasyonlar

Revize Atlanta Sınıflandırması'na göre AP'de oluşan organ yetmezlikleri (akut solunum yetmezliği, şok, böbrek yetmezliği) sistemik komplikasyonlardan ayrı ele alınmıştır (1). İnflamatuvar sitokinlerin salınımı sonrası sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), şok, akut respiratuar disstres sendromu (ARDS), plevral effüzyon, kalp ve böbrek yetmezliği ve hatta ölüme kadar ilerleyen tablo ortaya çıkabilir. AP'de gelişen hipovolemi, ödem, mikrodolaşım hasarı ve bağırsak iskemisinin bir sonucu olarak bakteriyel translokasyon gelişebilir, pankreatik veya peripankreatik dokuda oluşan nekroz enfekte olabilir, bu süreç sepsis ve septik şoka ilerleyebilir (52). Ayrıca AP, altta yatan komorbiditelerin alevlenmesi ile de sistemik komplikasyonlara neden olur.

Sitokin salınımı nedeni ile mikrovasküler geçirgenliğin artışı ve vazodilatasyon gelişmesi sonucu damar içerisinden üçüncü boşluklara sıvı kaçaşının olması hipovolemi ve sıvı elektrolit bozukluklarına neden olur. Sepsiste olduğu gibi vazoaktif madde salınımı sonucu düşük periferik vasküler direnç ve hipovolemiye ikincil hipotansiyon taşikardi, düşük

kardiyak debi görülebilir. Perikardiyal efüzyon ve aritmiler saptanabilir. Solunumsal olarak pnömoni, plevral efüzyon, atelektazi, ARDS gelişebilir. Akut böbrek yetmezliği başta hipovolemiye bağlı olmakla birlikte sepsis, hipoksemi, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) nedeni olabilir. Gastrointestinal Sistem (GİS) komplikasyonları olarak kolesistit, kolanjit, ileus, batın içi apse, GİS kanama görülebilir. AP'li hastaların %10-20 kadarında çoklu organ yetmezliği ortaya çıkabilmektedir ve bu hastalarda mortalite oranı %40'ları bulmaktadır (2).

2.1.9 Prognozun Belirlenmesi ve Skorlama Sistemleri

Akut Pankreatit hastalığında genel mortalite %5 civarı olsa da şiddetli AP'de bu oran %20'lere varmaktadır (2). Hastalığın ciddiyetinin erken dönemde öngörülebilmesi hastanın yönetimi, tedavi ve takibinde büyük önem taşır. Hastalık ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla klinik, laboratuvar, radyolojik belirteçler ve birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir.

2.1.9.1 Klinik Belirteçler

Yapılan çalışmalarda cinsiyetin AP'nin ciddiyetini belirlemede rolü olmadığı gösterilmiştir. İleri yaşın ise (>55) kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (61). Alkole bağlı AP'lerde ise nekroz gelişimi ve entübasyon gereksiniminin kronik alkol kullanımı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (74,75). Çoklu komorbidite ve obezitenin de ciddi pankreatit için risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada belirtilmiştir (62).

2.1.9.2 Laboratuvar ve Radyolojik Belirteçler

AP'de üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı ve hipovolemiye ikincil hemokonsatrasyon görülebilir. Yapılan bir çalışmada başvuru anı hemotokrit değeri %44'ün üzerinde olan ve 24 saat sonrasında hemotokrit değerinde başvuru anına göre düşüş olmayan hastalarda organ yetmezliği ve nekroz gelişimi riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (76). Üre ve kreatinin düzeylerinde artış görülebilmekte, 48 saat içinde artan kreatinin düzeyleri pankreas nekrozunun habercisi olabilmektedir (77). C-Reaktif Protein (CRP) özellikle 48.saat cut-off değeri 150mg/dl alındığında şiddetli pankreatiti öngörmeye kullanılan bir parametredir (78). Yapılan bir metaanalizde İnterlökin-6 (IL-6) seviyesinin hafif AP hastalarının aksine şiddetli AP vakalarında semptom başlangıcından 36 saat sonra pik yaptığı ve beş gün süre ile yüksek

kalarak şiddeti öngörmeye kullanılabilecek bir inflamasyon belirteci olduğu gösterilmiştir (8). Serum prokalsitonin ölçümlerinin pankreatit şiddetini belirmemede ve infekte pankreatik nekrozu öngörmeye faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (79,80). Ayrıca pankreatit ciddiyetini belirleme amacı ile idrar tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), polimorfonükleer elastaz, antitrombin-3, serum glukozu, serum kalsiyumu, fosfolipaz A-2, karboksipeptidaz-B aktivasyon peptidi, serum tripsinojen-2, serum amiloid proteini-A, interlökin 1, interlökin 8, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa gibi birçok belirteç araştırılmış olup hem maliyet hem de erişim problemleri nedeni ile birçoğu rutin olarak kullanılmamaktadır (76,81,82).

Postero anterior akciğer grafilerinde ilk 24 saat boyunca pleural efüzyon veya pulmoner infiltratların gösterilmesinin nekroz ve organ yetmezliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (83). Kontrastlı abdominal BT pankreatit tanısı ve şiddetini belirlemede en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden olup ekstrapankreatik inflamasyon ve nekrozun gösterilmesinde kullanılır. Hastalık ciddiyeti açısından MRG ve MRCP de nekroz ve sıvı koleksiyonlarını göstermede BT ile karşılaştırılabilir düzeyde benzer sonuçlar vermektedir (84).

2.1.9.3 Skorum Sistemleri

Akut pankreatitte hastalığın şiddetini erken dönemde belirlemek hastalığın seyri açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle AP şiddetinin belirlenmesinde çeşitli skorum sistemleri geliştirilmiştir.

2.1.9.3.1 Ranson Kriterleri

1976'da Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi ile bu skorum sistemini tanımlamışlardır. Bu skorum sistemi 11 parametre içermekte olup bunların 5'i hastanın başvuru anında, 6'sı sonraki 48 saatte değerlendirmeye alınmaktadır. Skor arttıkça öngörülen mortalite artmakta, 3 puan altında mortalite %0-3, 3 puan ve üzerinde mortalite %11-15, 6 puan ve üzerinde mortalite %40 olarak değerlendirilmektedir. Başvuru anında yaş, beyaz küre sayısı, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), AST olmak üzere 5 kriter; 48 saatin sonunda ise hematokrit, kan üre azotu (BUN), kalsiyum, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı açığı olmak üzere 6 kriter esas alınır. Her bir kritere 1 puan verilir (7,61). Orijinal Ranson Kriterleri daha sonra biliyer pankreatitli olgular için modifiye edilmiştir.

Kriter sayısının çokluğu, değerlendirme için 48 saatlik süreye ihtiyaç duyulması, ödematöz-nekrotizan AP ayrımının yapılamaması ve hassasiyetinin düşük olması bu sistemin dezavantajlarıdır (85).

2.1.9.3.2 APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) Skorlaması

Apache II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II) skorlaması yoğun bakım hastalarını değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir ve AP hastalarının ciddiyetini belirlemede kullanılmaktadır (72). Bu skorlamada yaş, kronik hastalıklar, ortalama arter basıncı, rektal yolla ölçülen vücut sıcaklığı, kalp hızı, serum sodyum, potasyum, serum kreatinin, hematokrit, beyaz hücre sayısı, arteriyel pH, PaO₂, Glasgow Koma Skalası gibi parametreler kullanılır (86). Bu skorlamanın AP ciddiyetini öngörmeye iyi bir negatif prediktif değeri ve orta derecede pozitif prediktif değeri vardır. Apache II skoru 8'in altında ise mortalitenin %4'ten az, skor 8'in üzerinde olduğunda ise mortalite %11-18 olduğu bildirilmiştir (61). Günlük olarak hesaplanabilmesi ve ilk 24 saatte erken öngörü sağlayabilmesi avantajları iken diğer skorlama sistemlerine göre karmaşık ve çok sayıda parametre içermesi, kullanımının zorluğu ve interstisyel-nekrotizan pankreatit ayrımının gösterilememesi dezavantajlarıdır (87).

APACHE II Skorlaması AFS + (15-GKS) + Yaş Skoru + KSS (Kronik Sağlık Skoru)] olarak hesaplanır

Tablo 6. Akut Fizyoloji Skoru (AFS) (86)

PUANLAMA	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Rektal ateş (C°)	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız (dk)	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum hızı (dk)	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenizasyon a) FİO₂>0.5	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b) FİO₂ <0.5	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriye pH	>7.7	7.6-7.69	-	5.5-5.9	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15

Serum K (mmol/L)	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na (mmol/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin (mg/dL) (ABY varsa x2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit (%)	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit (x103/μL)	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HCO3(kan gazı yoksa)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

FiO2: Fraksiyone Oksijen ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

Tablo 7. Glasgow Koma Skalası (GKS)

MOTOR	VERBAL	GÖZ
6-Emirlere uyma		
5-Ağrıyı lokalize etme	5-Oryante	
4-Fleksör yanıt	4-Konfüze, uygunsuz konuşma	4-Spontan açık
3- Dekortike	3-Birbirinden bağımsız kelimeler	3-Sesli uyaran ile açık
2- Deserebre	2-Anlamsız sesler	2-Ağrılı uyaran ile açık
1-Yanıt yok	1-Cevapsız	1-Açmıyor

Tablo 8. Yaş Skoru

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

Tablo 9. Kronik Sağlık Skoru

Elektif Post-op: 2
Acil Post-op: 5
Kronik Hastalık: 5

2.1.9.3.3 İmrie (Modifiye Glasgow II) Skorlaması

İmrie ve arkadaşlarının Ranson Kriterleri'ni modifiye ederek oluşturdukları duyarlılığı daha yüksek (%56-85) olan kullanımı daha kolay ve parametre olarak da ilk 48 saatte bakılan parsiyel oksijen basıncı, serum kalsiyum, albümin, kan şekeri, üre, LDH, yaş ve beyaz küre sayısını içeren skortlama sistemidir. İmre skortlaması'na göre skor ≥ 3 ise ciddi AP olarak kabul edilmektedir (88).

Tablo 10. İmrie (Modifiye Glasgow II) Skortlaması

İmrie Kriterleri	
Yaş >55	Albümin <3,2 mg/dL
WBC>15.000/mm ³	LDH >600 IU/L veya AST >200 IU/L
Kalsiyum <8 mg/dL	Glukoz >180 mg/dL
BUN >16 mg/dL	PO ₂ <60 mmHg

WBC: Beyaz küre sayısı BUN: Kan üre azotu pO₂: Parsiyel oksijen basıncı

LDH: Laktat dehidrogenaz AST: Aspartat aminotransferaz

2.1.9.3.4 SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu tanısı dört kriterin en az ikisinin varlığı ile konur. Bu kriterler vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, kalp hızının dakikada 90'ın üzerinde olması, beyaz küre sayısının 12.000/mm³ den fazla veya 4.000/mm³ den az veya nötrofillerde band sayısının %10'dan fazla sayıda olması, solunum sayısının dakikada 20'den fazla veya parsiyel karbondioksit basıncının 32 mmHg altında olmasıdır (89). Yapılan bir çalışmada başvuru anında SIRS kriterlerini karşılayan hastaların mortalitesi %25, başvuru anında SIRS olup takibinde gerileyen hastaların mortalitesi %8, SIRS kriterlerini karşılamayan hastaların mortalitesi ise %0 olarak bulunmuştur (90).

2.1.9.3.5 BISAP Skortlaması (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis)

Mortaliteyi öngörmede kullanılan skortlama sistemlerinin zor ve karışık olmasından dolayı oluşturulan daha pratik, beş kriterden oluşan skortlama yöntemidir. Yatak başı AP

Şiddet İndeksi'nde başvurunun 48.saatinde serum BUN değeri 25mg/dl üzerinde olması, mental durum bozukluğu, SIRS kriterlerinin karşılanması, plevral efüzyon varlığı ve 60 yaş ve üzeri olunması kriterlerinin her biri 1 puan olarak değerlendirilir. Skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda mortalite açısından duyarlılığı %56 iken spesifitesi % 91'dir (91). BISAP skorlaması organ yetmezliği henüz gelişmeden mortalite tahmini yapmada başarılıdır ve çalışmalarda APACHE II'ye benzer mortalite tahmini sunduğu belirtilmektedir (92).

2.1.9.3.6 Harmless Akut Pankreatit Skoru (HAPS)

Zararsız Akut Pankreatit Skoru (HAPS) hastaneye başvurunun ilk yarım saatinde bakılan üç kriter (rebound olup olmaması, hematokritin erkeklerde %43, kadınlarda %39,6 ve üzerinde olması ve serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dl ve üzeri olması) ile hesaplanır. Üç kriterden de puan alınmadığında hastalık şiddetinin hafif olduğu öngörülür (93).

2.1.9.3.7 Balthazar Sınıflaması ve BT Şiddet İndeksi (CTSI)

Abdomen BT görüntülemesinin, AP şiddetini öngörmedeki rolü önemlidir (94). Balthazar ve arkadaşları, pankreatik nekroz varlığı ile (özellikle nekroz oranı %30 üzeri) mortalite ve morbidite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (95). Tanımladıkları pankreasın inflamasyon derecesine dayanan Balthazar skorlama sistemi, 1994'te pankreatik nekrozun ilave edilmesiyle Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (CTSI) olarak adlandırılmıştır. Balthazar skorunda en yüksek skor 10'dur, 6 ve üzerinde alınan skor şiddetli AP'yi öngörmektedir. CTSI indeksi baz alınarak yapılan bir çalışmada 5'in üzerinde skor alanlarda daha düşük skor alanlara göre mortalite 8 kat fazla, hastane yatışı 17 kat fazla, nekrozektomi ihtiyacı ise 10 kat fazla saptanmıştır (96).

2004 yılında ise CTSI, parankimal nekrozun ve peripankreatik inflamasyonun değerlendirilmesi daha da basitleştirilip ekstra pankreatik komplikasyonların da dahil edildiği Modifiye CTCI (MCTSI) oluşturulmuştur. MCTSI için de en yüksek skor 10 olup, 0-2 puan hafif, 4-6 puan orta ve 8-10 puan şiddetli olarak belirtilmiştir (95,97).

Tablo 11. BT Şiddet İndeksi (CTSI) ve Modifiye CTSI (MCTSI) (97)

	CTSI	MCTSI
BT bulgusu (Balthazar Skorlaması)	Puan	Puan
A: Normal pankreas	0	0
B: Pankreasın genişlemesi	1	2
C: Pankreas ve peripankreatik dokuda inflamatuvar değişiklikler	2	2
D: Tek bir alanda peripankreatik sıvı kolleksiyonu	3	4
E: İki veya daha fazla alanda peripankreatik sıvı kolleksiyonu	4	4
Nekroz Oranı		
Nekroz yok	0	0
Nekroz $\leq$ %30	2	2
Nekroz >%30-50	4	4
Nekroz >%50	6	4
Ekstrapankreatik komplikasyon*	-	2

*Plevral efüzyon, vasküler komplikasyon, parankimal komplikasyon, asit ve gastrointestinal sistem tutulumu durumlarından bir veya daha fazlasının bulunması.

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

2.1.10 Hematolojik ve Biyokimyasal Belirteçler

2.1.10.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofiller periferik kanda lökositlerin en çok bulunan (%40-70) alt tipidir. Sistemik inflamasyon durumunda sayıları normalin üzerine çıkarken lökositlerin diğer bir alt tipi olan lenfositler ise fizyolojik yanıt olarak azalır. İnflamasyonda lenfositlerin azalmasının nedeninin artan kortizol ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) da bu iki hematolojik parametrenin birbirine bölünmesiyle saptanan bir indeks olup birçok çalışmada inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kullanılmıştır. Koroner arter hastalığı, özafagus kanseri, kolorektal kanserler, hepatosellüler karsinom gibi birçok

hastalıkta NLO'nun toplam beyaz küre (lökosit) sayısına kıyasla olumsuz sonuçları öngörmeye anlamlı sonuçlar elde ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (98–101).

Nötrofil Lenfosit Oranı'nın akut pankreatit tanılı hastaların prognozunu belirlemedeki rolü de araştırılmaktadır. Suppiah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AP hastalarında NLO değerinin şiddetli ve hafif pankreatit ayırımı belirlemede etkin bir prediktör olduğu gösterilmiştir (10). Shen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AP'li hastaların tanı anı ve sonrasındaki 48. Saatte lenfopeninin gelişmesinin İnfekte Pankreatik Nekroz (IPN)'u öngörmeye anlamlı olduğu saptanmıştır (3). 2019 yılı sonunda tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 hastalığını ciddi geçiren vakalarda artan NLO'nun kötü prognoz ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (102).

NLO'nun optimal bir eşik değeri bulunmamaktadır. Her çalışmada prognozu öngörmeye farklı cut-off değerleri baz alınmıştır. Tanı anının 0, 24 ve 48.saatlerdeki NLO değerleri baz alınarak yapılan bir çalışmada sırasıyla NLO 9.6, 6.6, 6.5 alındığında prognozu göstermede Ranson skoru ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve artan NLO'nun sıvı sekestrasyonları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (12).

2.1.10.2 LDH/albumin Oranı

Laktat Dehidrogenaz (LDH) başlıca glikolizde pirüvat-laktat dönüşümünde ve karaciğerde uzun zincirli yağ asidi oksidasyonunda rol oynayan enzimdir. Serum LDH seviyesi hemoliz, malignite, enfeksiyon, iskemi, doku yaralanmaları, nekroz ve hipoksiye neden durumlarda artar. Ranson skorlamasında kullanılan parametrelerden biri olan Laktat Dehidrogenaz (LDH)'ın çeşitli hastalıkların prognozunu öngörmeye kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (103). Albumin ise karaciğerden sentezlenen, vücutta en fazla bulunan, osmotik basınç, antioksidan etki ve kanda birçok maddenin bağlanması ve taşınmasından sorumlu olan bir plazma proteindir (104). İnflamatuvar durumlarda negatif akut faz reaktanı olarak düşüş gösterir. LDH'nin, albümine bölünmesi ile elde edilen LDH/albumin oranının birçok hastalıkta olumsuz bir prediktör olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (105,106).

2.1.10.3 C-reaktif Protein (CRP)

CRP, proinflamatuvar özelliği bulunsa da anti-inflamatuvar etkisi çok daha ön planda olan pozitif akut faz reaktanıdır. Vücutta nekroz veya apoptoza uğramış hücrelerin kaldırılması, fosfokoline bağlanarak patojenlere karşı savunma gibi birçok görevi

bulunmaktadır (107). Akut veya kronik inflamasyonda, enfeksiyonlarda, travmada, metabolik olaylarda, maligniteler, romatolojik ve otoimmün hastalıklarda serum düzeyi artar. Akut pankreatitte artan CRP ile kötü prognoz ve komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazmada pik seviyesine 48-72 saatte ulaşması dezavantajdır (9,103,108).

2.2 AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ

Akut pankreatit hastalarının çoğunluğunu (%80-85) hafif vakalar oluşturur. Hafif AP'de mortalite %1-3 iken toplam vakaların yaklaşık %20'si olan şiddetli AP'de ise mortalite %35'lere çıkabilmektedir (61). Bu nedenle hastalık şiddetinin belirlenmesi, komplikasyon ve organ yetmezliklerinin araştırılması ve relapsın önlenmesi açısından etiyolojinin saptanması büyük önem taşımaktadır. Her hasta hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli, olası komplikasyonlar açısından takip edilmeli ve etiyolojiye yönelik tetkik edilmelidir. Tedavinin temelini konservatif yaklaşım oluşturmaktadır.

2.2.1 Genel Destek Tedavisi

İntravenöz sıvı replasmanı: AP tedavisinin temelini agresif intravenöz sıvı replamanı oluşturmaktadır. Oral alım azalması, kusma, özellikle de üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı gibi nedenlerle oluşan derin hipovolemi ve organ perfüzyon bozukluklarını önlemek için saatte 5-10 ml/kg intravenöz kristaloid solusyonlarla replasman yapılmalıdır. Ancak verilecek sıvı miktarı hastanın yaşı, kilosu, kardiyak ve renal fonksiyonu gibi faktörler göz önünde bulundurularak hasta özelinde belirlenmelidir. Sıvı desteği idrar çıkışının ≥ 0.5 mL/kg/saat olması, vücut volüm dengesi, hastanın vital değerleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin ve hemotokrit gibi klinik ve laboratuvar takiplerine göre ayarlanmalıdır (109). Kristaloid sıvı seçiminde Laktatlı Ringer (RL) 'in inflamasyonu azalttığına dair yayınlar olsa da kanıtları zayıftır, kılavuzlarda RL veya izotonik salinin her ikisinin de kullanılabileceği ve birbirine karşı belirgin üstünlükleri olmadığı belirtilmektedir (110,111). Ağır komorbid hastalıkları olan veya yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen kalıcı organ disfonksiyonu gelişen şiddetli AP hastaları yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir (112,113).

Beslenme: AP tanılı hastaların ağızdan alımı kesilmelidir. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda erken enteral alımın (ilk 24 saatte) önemi vurgulanmakta olup hastanın bulantı ve ağrısının azalmasının takibinde olabilecek en erken sürede enteral alımın

sağlanması önerilmektedir. Enteral beslenmenin uzun süre sağlanamaması nedeniyle AP'nin neden olduğu katabolik sürecin de katkısıyla hastanede yatış süresinin artışı, GİS mukozal bariyerin bozulması, sepsise eğilim olması gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Oral alımın tolere edilemediği hastalarda ise beslenme desteğinin parenteral nutrisyon yerine nazogastrik ya da nazojejunal tüp ile sağlanması önerilmektedir (110,114).

Ağrı palyasyonu: AP'de oluşan şiddetli karın ağrısının giderilmesi önemlidir. Yeterli sıvı desteği ile iskemik nedenli karın ağrısı azalabilir. Fakat vakaların çoğunda şiddetli karın ağrısı nedeniyle opioid analjezik gereksinimi olmaktadır. Parenteral meperidin, tramadol gibi opioid türevleri kullanılırken morfin oddi sfinkter basıncını arttırabileceği için çok fazla tercih edilmemektedir ancak morfin kullanımının akut pankreatite neden olduğuna yönelik net bir veri de bulunmamaktadır (115).

2.2.2 Komplikasyonların Tedavisi

Safra taşına bağlı pankreatit geçiren hastaların çoğunda taş duadenuma düşmüş olur. EUS ya da MRCP ile koledok taşı gösterilmiş ise ERCP işlemi uygulanır. Tanı anında rutin olarak erken ERCP (ilk 72 saat) önerilmemekle birlikte tıkanma sarılığı oluşturan distal koledok taşı varlığı ve eş zamanlı kolanjit kliniğine bağlı sepsis gelişmiş ise acil ERCP işlemi önerilmektedir (116,117).

Proflaktik antibiyoterapi kullanımının mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmadığı gösterilmiş olup rutin olarak başlanması önerilmemektedir (118). Klinik olarak yüksek şüphe ile enfeksiyona işaret eden durumlarda, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, kolanjit gibi enfeksiyonların birlikteliği ve/veya kan, idrar veya diğer vücut sıvı örneklerinden alınan kültürlerde üreme saptanması ile antibiyoterapiye başlanmalıdır. Enfekte pankreatik nekrozun gösterilmesi ile antibiyoterapi tedavisi başlanırken steril nekrozda proflaktik antibiyotik önerilmemektedir.

Sıvı kolleksiyonları ve psödokistler ise genellikle sterildir ve kendiliğinden geriler (119,120). Asemptomatik psödokistlere tedavi gerekmezken obstrüksiyon oluşturmaları, ağrıya ya da kanamaya sebep olmaları ve enfekte olmaları halinde endoskopik, perkutan ya da cerrahi teknikler ile tedavi edilmelidir.

Akut nekrotizan pankreatitte basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmektedir. Bunlar perkutan drenaj, transgastrik endoskopik nekrezektomi, video yardımcı retroperitoneal debridman (VARD) ve açık nekrozektomidir. Nekroz dışında cerrahi gerektiren durumlar Abdominal Kompartman Sendromu, endovasküler girişimler ile durdurulamayan GİS

kanama, bağırsak iskemisi, peripankreatik koleksiyonlara uzanan bağırsak fistülü ve akut nekrotizan kolesistit olarak sıralanabilir (113). Nekrotizan pankreatitte geç yapılan cerrahinin (4 hafta üzeri) erken cerrahiye göre mortalite oranı daha düşük saptanmış olup akut dönemde girişimler olabildiğince ertelenmelidir (121). Metabolik, solunumsal, renal, kardiyak komplikasyonların gelişmesinde ortaya çıkan klinik tabloya göre tedavi yaklaşımları yapılmalıdır.

2.2.3 Relapsın Önlenmesi

Akut pankreatit atağının relapslarının önüne geçmek için etiyoloji aydınlatılmalıdır. Biliyer pankreatit vakalarında hastanın kliniği düzelip akut inflamasyonun gerilemesi ile olabilecek en kısa sürede tercihen ilk başvuru sırasında kolesistektomi operasyonu önerilmektedir (110). ERCP ve sfinkterotomi yapıldığında tekrarlayan pankreatit ataklarının sıklığının azaldığı saptanmışsa da ileri dönemde biliyer komplikasyon riski devam ettiğinden kolesistektomi önerilmektedir (113). Alkol ve sigara kullanılıyorsa kesilmesi önerilip ve bırakılması için hastalar gerekli merkezlere yönlendirilmelidir. Hiperlipidemik hastalarda lipid düşürücü tedavilerin verilip takibe alınması, hiperkalsemi nedenli vakaların altta yatan sebebinin saptanması, pankreatik kanal tümörleri, striktür, pankreatik divizyum gibi nedenlere yapılan müdahaleler AP tekrarını önlemede önem taşır.

3.GEREC VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Aralık 2013-Aralık 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde akut pankreatit tanısı alıp tedavi gören 238 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastanemiz veri tabanı Probel HBYS üzerinden geriye yönelik olarak incelenmiştir. 18 yaş ve üzerinde olan, hastalık belirtilerinin başlangıcından itibaren 48 saat içerisinde hastanemize başvuran ve takiplerinde laboratuvar verilerine ulaşabildiğimiz hastalar çalışmaya alınmıştır. Hematolojik malignitesi olan ve kronik pankreatit öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2.Çalışma Planı

AP tanısı şu üç kriterden ikisinin varlığı ile konmuştur: üst karın bölgesinde ani başlangıçlı, şiddetli ve sırta doğru yayılım gösterebilen ağrı, serum lipaz ya da amilaz seviyelerinde ciddi oranda artış (normal sınırın üç katından fazla) ve akut pankreatit ile uyumlu radyolojik görüntülerin olması (1). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, malignite öyküsü, AP etiyolojisi (safra taşı, alkol, hiperlipidemi, diğer nedenler), eşlik eden diyabet, hipertansiyon, antibiyotik gerekliliği, organ yetmezliği, mortalite, girişim (EUS ya da ERCP yapılması), hastanede yatış süresi, yoğun bakım gereksinimi ve laboratuvar tetkiklerinden beyaz küre (WBC), hemoglobin, hematokrit, platelet, RDW, Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)'nın başvuru günü (0.saat), 24 ve 48.saatleri, C-Reaktif Protein (CRP) 0 ve 48.saatte alınan değerleri, plazma açlık glukozu, BUN, kreatinin, amilaz, lipaz, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, albümin, başvurunun 48.saatli LDH-albümin oranı (LAO) gibi parametreleri kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların acil servise başvurusundaki fizik muayene notları incelenmiş ve AP ciddiyetini öngörmeye başvuruda ilk 30 dakikada yapılan Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS), ilk 24 saatte Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), 48.saatte Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) ve başvuru anı Ranson Skoru hesaplanmıştır. Ranson Skoru ise başvuru anında yaş, beyaz küre sayısı, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), AST olmak üzere 5 kriter; 48 saatin sonunda ise hematokrit, kan üre azotu (BUN), kalsiyum, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı açığı olmak üzere 6 kriter esas alınmıştır. Her bir kritere 1 puan verilerek hesaplanmıştır (Tablo 12 ve 13). Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu tanısı şu dört kriterin en az ikisinin

varlığı ile konmuştur: vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, kalp hızının dakikada 90'ın üzerinde olması, beyaz küre sayısının 12.000/mm³ den fazla veya 4.000/mm³ den az veya nötrofillerde band sayısının %10'dan fazla sayıda olması, solunum sayısının dakikada 20'den fazla veya parsiyel karbondioksit basıncının 32 mmHg altında olması. Yatak başı AP Şiddet İndeksi (BISAP) başvurunun 48.saatinde serum BUN değeri 25mg/dl üzerinde olması, mental durum bozukluğu, SIRS kriterlerinin karşılanması, plevral efüzyon varlığı ve 60 yaş ve üzeri olunması kriterlerinin her birine 1 puan verilerek hesaplanmıştır (tablo 14). Ranson ve BISAP skoru <3 olan hastalar hafif, ≥3 olanlar şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiştir. Zararsız Acute Pancreatitis Skoru (HAPS) hastaneye başvurunun ilk yarım saatinde rebound olup olmaması, hematokritin erkeklerde %43, kadınlarda %39,6'nın üzerinde olması, serum kreatinin değerinin 2 mg/dl ve üzeri olması ile hesaplanmıştır. HAPS puanı 2 ve üzeri hastalar şiddetli AP kabul edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 12. Safra taşıyla ilişkili olmayan akut pankreatit olgularında kullanılan Ranson Kriterleri

BAŞVURU ANINDA	İLK 48 SAATİN BİTİMİNDE
Yaş> 55 yıl	Hematokritte %10'dan fazla düşüş
Beyaz küre>16.000/mm ³	Kan üre azotunda artış (BUN)>5 mg/dL
Kan glukozu>200 mg/dL	Serum kalsiyum değeri <8 mg /dL
Serum LDH değeri>350 IU/L	B a z a ç ı ğ ı > 4 mEq/L
Serum AST değeri>250 U/dL	Tahmini sıvı sekestrasyonu >6 L
	Arteriel pO ₂ <60 mm Hg

LDH:Laktat Dehidrogenaz AST: Aspartat Aminotransferaz Po₂:Parsiyel Oksijen Basıncı

Tablo 13. Biliyer pankreatit olgularında kullanılan Ranson Kriterleri

BAŞVURU ANINDA	İLK 48 SAATİN BİTİMİNDE
Yaş> 70 yıl	Hematokritte %10'dan fazla düşüş
Beyaz küre>18.000/mm ³	Kan üre azotunda artış (BUN)>2 mg/dL
Kan glukozu>220 mg/dL	Serum kalsiyum değeri <8 mg /dL
Serum LDH değeri>400 IU/L	B a z a ç ı ğ ı > 5 mEq/L
Serum AST değeri>250 U/dL	Tahmini sıvı sekestrasyonu >4 L

LDH:Laktat Dehidrogenaz AST:Aspartat Transaminaz Po₂:Parsiyel Oksijen Basıncı

Tablo 14. BISAP Skorlaması (91)

	0	1
BUN	<25 mg/dl	>25 mg/dl
Mental durum bozukluğu	-	+
SIRS	-	+
Yaş	<60	≥60
Plevral efüzyon	-	+

BUN= Kan Üre Azotu, SIRS= Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

Tablo 15. Harmless Akut Pankreatit Skoru (HAPS)

Peritonit bulgusu (rebound saptanması)
Hematokrit yüzdesi (Erkek ≥ %43, Kadın< %39,6)
Serum kreatinin düzeyi >2 mg/dl üzerinde olması

Araştırmaya alınan hastaların etiyojilerine göre ayrılmasında ise alkolik AP diyebilmek için hastanın etiyojiiyi açıklayacak başka bir sebebi bulunmadığı durumda semptomların başlamasından önceki 48 saat içinde alkol almış olma şartı aranmıştır. Organ yetmezliği için renal, kardiyovasküler ve respiratuvar sistem baz alınmıştır. 48 saatin üzerinde kreatinin düzeyinin 2mg/dl'yi aşması renal, PaO₂ ≤ 60mmHg olması respiratuvar, iv hidrasyona rağmen sistolik kan basıncının 90mmHg'nın altında seyretmesi kardiyovasküler yetmezlik olarak değerlendirilmiştir.

Biliyer AP tanısı, ultrasonografi ya da BT görüntülemelerinde biliyer çamur ya da taş saptanması ile konulmuştur. Antibiyotik gerekliliği herhangi bir sistemde gösterilmiş bir enfeksiyonun olması (pnömoni, kolanjit, idrar yolu enfeksiyonu, kan, idrar veya diğer vücut sıvıları kültürlerde anlamlı mikroorganizma üremesi) apse varlığı, infekte pankreatik nekroz varlığı, SIRS kriterlerinin karşılanması gibi yüksek enfeksiyon riskine işaret eden durumlarda başlanmış olması ile saptanmıştır. Serum trigliserit düzeyinin 500-1000 mg/dl üzerinde olan bireylerde başka neden bulunamazsa hiperlipidemi nedenli, ERCP işlemi yapılmasını takiben gelişen pankreatit post ERCP pankreatiti, detaylı araştırmaların yapılmasına rağmen pankreatitin nedeninin bulunamadığı vakalar idiopatik AP olarak kabul edilmiştir.

3.3.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma ve ortanca değerleri hesaplanmıştır. Mortalite ve skorelama sistemleri bağımlı değişkenler olarak değerlendirilmiştir. Her iki bağımlı değişkenle veri tipi sayım olan tüm bağımsız değişkenler arasındaki ilişki student t testi ve normal dağılıma uymayanlarda non parametrik testler ile; yaş, cinsiyet, antibiyotik gerekliliği, işlem gerekliliği, malignite, HT, DM, organ yetmezliği, YBÜ yatışı, SIRS, hastanede yatış süresi gibi kategorik değişkenler ki kare testiyle analiz edilmiştir. Analizde NLO 0, 24 ve 48. Saatler, LDH/Albümin oranı ve CRP 48. saat değeri için kestirim noktaları ile duyarlılık ve özgüllükleri ROC eğrisi analiziyle hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak tanımlanmıştır.

3.4.Etik Kurul Onayı

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.08.2020 tarihli ve 2020/18-24 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.

4.BULGULAR

4.1 Araştırma Grubuna Ait Genel Veriler

Çalışmaya 2013-2019 tarihleri arasında kliniğimizde akut pankreatit tanısı ile izlenen 238 hasta dahil edilmiştir. Araştırma grubunun %56,7'si kadın, yaş ortalaması 57,94±16,83 (20-93) dir.

Tablo 16. Araştırma grubunun demografik özellikleri

	N	%
Yaş		
<65	152	63,9
≥65	86	36,1
Cinsiyet		
Kadın	135	56,7
Erkek	103	43,3
Toplam	238	100,0

Araştırma grubundaki hastalarda %45,0 HT, %25,6 DM, %5,9 malignite birlikteliği saptanmıştır. Hastaların %60,9'unun etiyolojisini safra taşları oluşturmaktadır

Tablo 17. Araştırma grubunun klinik özelliklerinin dağılımı

		N	%
Etiyoloji	Biliyer	145	60,9
	Nonbiliyer	93	39,1
Malignite	Var	14	5,9
	Yok	224	94,1
HT	Var	107	45,0
	Yok	131	55,0
DM	Var	61	25,6
	Yok	177	74,4
Toplam		238	100,0

HT:Hipertansiyon DM:Diyabetes Mellitus

Tablo 18’da araştırma grubunun laboratuvar değerleri sunulmuştur.

Tablo 18. Araştırma grubunun laboratuvar değerlerinin ortalamaları

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Glukoz (mg/dl)	237	61	907	163,38	88,55
BUN (mg/dl)	237	0,62	167,00	19,77	17,170
Kreatinin (mg/dl)	238	0,25	9,97	0,97	0,83
AST (U/L)	238	11	1745	182,42	256,02
ALT (U/L)	238	5	1245	157,58	210,56
GGT (U/L)	237	6	2005	246,44	320,31
LDH (U/L)	230	0	1624	293,84	179,14
Amilaz (U/L)	218	27	6665	1289,96	1339,03
Lipaz (U/L)	204	3	83554	3601,98	6813,57
Albumin (g/dL)	238	1,40	5,09	3,75	0,56
WBC (u/L)	238	4,6	33700,0	9721,585	7046,00
HMG (g/dL)	238	8,0	23,4	13,555	2,17
HTC (%)	238	23,5	58,4	40,331	5,91
RDW (%)	238	11,70	27,30	14,6151	2,16
PLT (u/L)	238	173	510000	255364,17	84276,73

*BUN:Kan Üre Azotu AST:Aspartat Aminotransferaz ALT:Alanin Aminotransferaz GGT:Gama Glutamiltransferaz
LDH:Laktat Dehidrogenaz WBC:Beyaz Küre Sayısı HMG:Hemoglobin HCT:Hemotokrit
RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği PLT:Trombosit Sayısı*

Akut pankreatit şiddeti skorlamalarına bakıldığında hastaların %10,9'unun Ranson, %16,0'sının BİSAP, %14,7'sinin HAPS skoru yüksek bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. Araştırma grubunun akut pankreatit şiddet skorlamalarına göre dağılımı

Skor	N	%
RANSON		
Düşük	212	89,1
Yüksek	26	10,9
BİSAP		
Düşük	200	84,0
Yüksek	38	16,0
HAPS		
Düşük	203	85,3
Yüksek	35	14,7
SIRS		
Var	65	27,3
Yok	173	72,7
Toplam	238	100,0

*BİSAP: Yatak başı AP Şiddet İndeksi HAPS: Harmless Akut Pankreatit Skoru
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu*

Tablo 20'de hastaların Ranson, BİSAP ve HAPS skorlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 20. Akut pankreatit tanısı ile takip edilen hastaların BİSAP, HAPS ve Ranson Skorları dağılımları

Skor	N	%
BİSAP		
0	81	34,0
1	89	37,4
2	30	12,6
3	29	12,2
4	7	2,9
5	2	0,8
RANSON		
0	65	27,3
1	89	37,4

2	58	24,4
3	23	9,7
4	3	1,3
5	0	0
HAPS		
0	92	38,7
1	111	46,6
2	35	14,7
3	0	0
Toplam	238	100,0

BISAP: Yatak başı AP Şiddet İndeksi HAPS: Harmless AP Skoru

Tablo 21’de sunulduğu gibi araştırma grubunun %3,8’inde mortalite gerçekleşmiş, %6,7’sinde yoğun bakım yatışı olmuş, %34,9’u 10 günden fazla yatmış ve %20,6’sında organ yetmezliği gelişmiştir. Hastaların %71,0’ında antibiyotik kullanma gerekliliği var olup %66,8’inin hastane yatışında girişim (EUS veya ERCP) gerekliliği olmamıştır. Katılımcıların toplam yatış süresi 12,46±17,56 (1-187) gündür.

Tablo 21. Akut pankreatit hastalarının prognostik faktörlere göre dağılımı

Prognoz	N	%
Mortalite		
Var	9	3,8
Yok	229	96,2
Hastane yatış (gün)		
≤ 10	155	65,1
>10	83	34,9
Yoğun Bakım		
Yok	222	93,3
Var	16	6,7
Organ yetmezliği		
Var	49	20,6
Yok	189	79,4
Antibiyotik gerekliliği		
Yok	69	29,0
Var	169	71,0

Girişim		
EUS	34	14,3
ERCP	37	15,5
EUS+ERCP	8	3,4
Yok	159	66,8
Toplam	238	100,0

EUS:Endoskopik Ultrasonografi ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

Tablo 22’te NLR (NLO) 0 (başvuru günü-0.saat değeri) ortalaması 10,59±11,30, NLR 24.saat ve NLR 48.saat ortalamaları sırasıyla 9,24±11,49; 7,96±8,24 dir. CRP 0 (başvuru günü, 0.saat değeri) ve CRP 48.saat değerlerinin ortalamaları sırasıyla 82,27±104,91; 138,05±113,21 dir.

Tablo 22. NLO (NLR) ve CRP değerlerinin ortalamaları

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
NLR0	234	0,84	105,50	10,59	11,30
NLR24	228	1,00	128,00	9,24	11,49
NLR48	219	0,80	58,50	7,96	8,24
CRP0 (mg/L)	227	0,9	933,0	82,27	104,91
CRP48 (mg/L)	232	1,2	533,8	138,05	113,21

4.2 Analitik Tablolar

Cinsiyet, etiyoloji, işlem gerekliliği, antibiyotik gerekliliği, DM varlığı ile akut pankreatit şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yaş, HT ve malignite varlığı ile akut pankreatit şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. HT ve malignitesi olmayanlarda ve 65 yaş altındakilerde akut pankreatit şiddeti daha düşüktür.

Tablo 23. Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların özellikleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Akut pankreatit şiddeti				
		Düşük	Yüksek	Ki-kare	p
Yaş	<65	146 (96,1)	6 (3,9)	21,043	<0,001
	≥65	66 (76,7)	20 (23,3)		
Cinsiyet	Kadın	118 (87,4)	17 (12,6)	0,892	0,345
	Erkek	94 (91,3)	9 (8,7)		
Etiyoloji	Biliyer	127 (87,6)	18 (12,4)	0,846	0,358
	Nonbiliyer	85 (91,4)	8 (8,6)		
İşlem gerekliliği	Var	71 (89,9)	8 (10,1)	0,077	0,781
	Yok	141 (88,7)	18 (11,3)		
Abt gerekliliği	Var	148 (87,6)	21 (12,4)	1,351	0,245
	Yok	64 (92,8)	5 (7,2)		
Malignite	Var	10 (71,4)	4 (28,6)	4,760	0,029
	Yok	202 (90,2)	22 (9,8)		
HT	Var	86 (80,4)	21 (19,6)	15,127	<0,001
	Yok	126 (96,2)	5 (3,8)		
DM	Var	52 (85,2)	9 (14,8)	1,236	0,266
	Yok	160 (90,4)	17 (9,6)		

Abt:Antibiyotik HT:Hipertansiyon DM:Diyabetes Mellitus

Hastaların laboratuvar özellikleri ile Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti arasındaki ilişkinin dağılımını incelemek amacıyla yapılan Mann Whitney U testine göre; NLR 0, 24, 48 ve WBC ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre NLR 0, 24, 48 ve WBC değeri yüksek olanlarda akut pankreatit şiddeti yüksek bulunmuştur.

Tablo 24. Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Akut pankreatit şiddeti		
	Düşük	Yüksek	p
NLR0	9,44±8,68	16,14±12,93	0,001
NLR24	7,91±7,784	15,27±10,11	<0,001
NLR48	7,16±7,53	14,43±10,81	<0,001
WBC	9098,07±6626,02	14805,63±8361,56	0,002
ALBUMİN	3,75±0,56	3,67±0,57	0,473
RDW	14,55±2,01	15,10±3,11	0,226

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.Saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.Saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı WBC: Beyaz Küre Sayısı RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

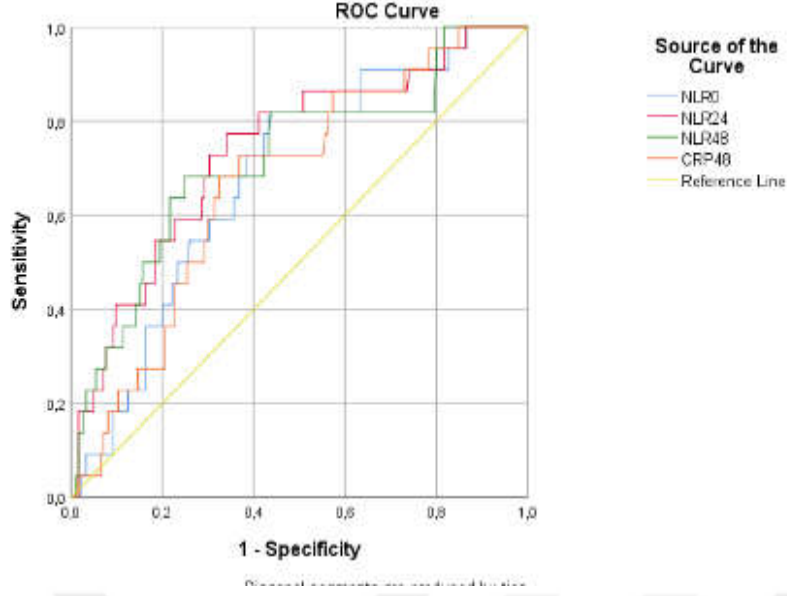
Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddetini öngörmeye kullanılabilecek en iyi yöntemin NLR 24 olduğu Tablo 30’da görülmektedir. Ayrıca NLR 48’de kullanılabilecek parametreler arasındadır (Tablo 25, Şekil 2).

Tablo 25. NLR, CRP değerlerinin Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

RANSON	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	8,6	0,683 (0,575-0,790)	0,005	%72	%61
NLR24	9,4	0,738 (0,626-0,850)	<0,001	%72	%69
NLR48	5,7	0,720 (0,599-0,840)	0,001	%81	%56
CRP48	148,4	0,671 (0,562-0,779)	0,009	%72	%63

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.Saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.Saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.Saatte bakılan CRP Değeri (mg/L)



Şekil 2. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların Ranson skoruna göre akut pankreatit şiddeti için Roc Eğrisi

Cinsiyet, etiyoloji, işlem gerekliliği, malignite varlığı ile BISAP'a göre akut pankreatit şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yaş, antibiyotik gerekliliği, HT ve DM varlığı ile akut pankreatit şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. HT, DM komorbidleri bulunmayan hastalarda, antibiyotik gerekliliği olmayanlarda ve 65 yaş altındakilerde akut pankreatit şiddeti daha düşüktür.

Tablo 26. BISAP skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların özellikleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Akut pankreatit şiddeti				
		Düşük	Yüksek	Ki-kare	P
Yaş	<65	144 (94,7)	8 (5,3)	35,916	<0,001
	≥65	56 (65,1)	30 (34,9)		
Cinsiyet	Kadın	110 (81,5)	25 (18,5)	1,514	0,218
	Erkek	90 (87,4)	13 (12,6)		
Etiyoloji	Biliyer	117 (80,7)	28 (19,3)	3,093	0,079
	Nonbiliyer	83 (89,2)	10 (10,8)		
İşlem gerekliliği	Var	70 (88,6)	9 (11,4)	1,844	0,174

	Yok	130 81,8 ()	29 (18,2)		
ABT gerekliliği	Var	132 (78,1)	37 (21,9)	15,263	<0,001
	Yok	68 (98,6)	1 (1,4)		
Malignite	Var	11 (78,6)	3 (21,4)	0,331	0,565
	Yok	189 (84,4)	35 (15,6)		
HT	Var	77 (72,0)	30 (28,0)	21,111	<0,001
	Yok	123 (93,9)	8 (6,1)		
DM	Var	44 (72,1)	7 (27,91)	8,661	0,003
	Yok	156 (88,1)	21 (11,9)		

ABT:Antibiyotik HT:Hipertansiyon DM:Diabetes Mellitus

Hastaların laboratuvar özellikleri ile BISAP skoruna göre akut pankreatit şiddeti arasındaki ilişkinin dağılımını incelemek amacıyla yapılan Mann Whitney U testine göre; 0, 24, 48.saatlerde bakılan NLO ve WBC, albümin ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre NLO 0, 24, 48 ve WBC değeri yüksek olanlarda akut pankreatit şiddeti yüksek iken, albümin değeri yüksek olanlarda akut pankreatit şiddeti düşüktür (Tablo 27).

Tablo 27. BISAP skoruna göre akut pankreatit şiddeti ile hastaların laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Akut pankreatit şiddeti		
	Düşük	Yüksek	P
NLR0	8,71±8,12	17,73±12,01	<0,001
NLR24	7,37±7,52	15,90±9,05	<0,001
NLR48	6,33±5,94	16,22±12,47	<0,001
WBC	8930,57±6394,04	13884,80±8771,11	<0,001
Albumin	3,79±0,53	3,53±0,68	0,010
RDW	14,52±2,15	15,08±2,16	0,147

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.Saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.Saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı WBC: Beyaz Küre Sayısı RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

Yaş, cinsiyet, etiyoloji, işlem gerekliliği, antibiyotik gerekliliği, DM varlığı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HT, malignite varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. HT ve/veya malignitesi olmayanlarda mortalite daha azdır.

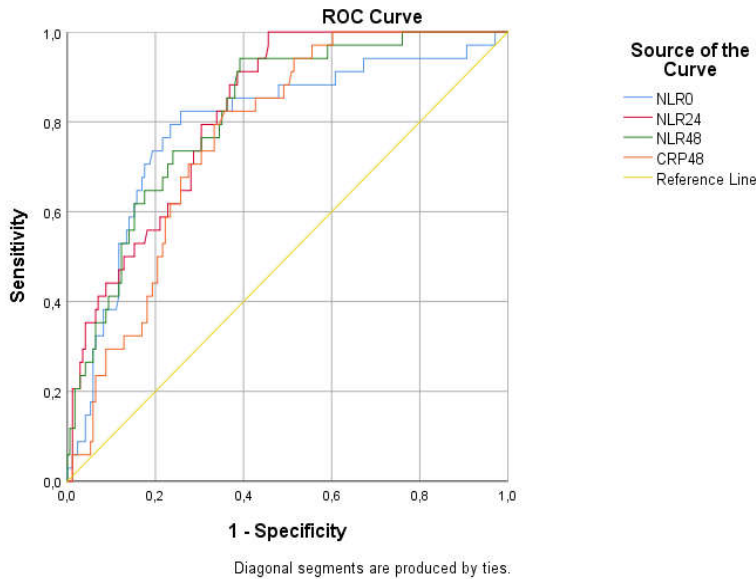
Tablo 29’da görüldüğü gibi BISAP referans olarak kullanıldığında akut pankreatit şiddetini ölçmede en iyi NLR 24 puanı belirlemekte bunu NLR 48, NLR 0, CRP 48 puanları izlemektedir (Şekil 3). CRP 0.saat BISAP skorlaması referans alındığında akut pankreatit şiddetini göstermede anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 28. NLR, CRP değerlerinin BISAP’a göre akut pankreatit şiddeti açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

BISAP	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	10,0	0,793 (0,705-0,880)	<0,001	%82	%74
NLR24	8,0	0,823 (0,760-0,886)	<0,001	%79	%67
NLR48	7,5	0,819 (0,749-0,888)	<0,001	%73	%73
CRP48	160,0	0,767 (0,696-0,838)	<0,001	%73	%69

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.saatte bakılan CRP değeri (mg/L)



Şekil 3. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların BISAP’a göre şiddetli akut pankreatit tahmini için Roc eğrisi

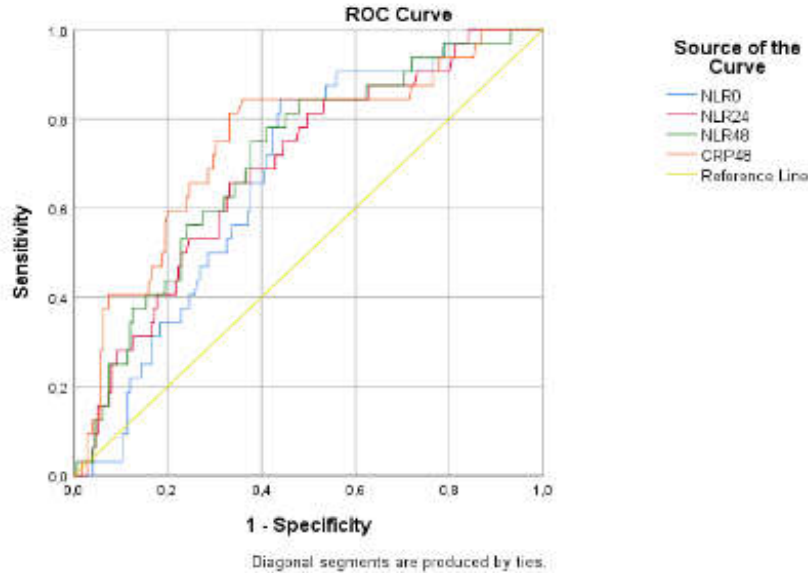
NLR, CRP değerlerinin HAPS'a göre akut pankreatit şiddetini öngörme açısından duyarlılık ve seçiciliklerine bakıldığında CRP 48 en iyi parametre iken, NLR 48 de izlem açısından anlamlı olarak kullanılabilecek ek ölçütlerdendir (Tablo 29, Şekil 4).

Tablo 29. NLR, CRP değerlerinin HAPS skoruna göre akut pankreatit şiddeti açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

HAPS	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	6,7	0,673 (0,587-0,759)	,002	%81	%56
NLR24	5,5	0,689 (0,595-0,784)	,001	%81	%50
NLR48	6,3	0,708 (0,615-0,801)	,000	%75	%62
CRP48	147,5	0,746 (0,650-0,842)	,000	%81	%66

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.saatte bakılan CRP değeri (mg/L)



Şekil 4. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların HAPS skoruna göre akut pankreatit şiddeti tahmini için Roc Eğrisi

Tablo 30. Hastaların özellikleri ile mortalite arasındaki ilişkinin dağılımı

Değişkenler	Mortalite				
		Var	Yok	Ki-kare	P
Yaş	<65	3 (2,0)	149 (98,0)	3,778	0,052
	≥65	6 (7,0)	80 (93,0)		
Cinsiyet	Kadın	6 (4,4)	129 (95,6)	0,377	0,539
	Erkek	3 (2,9)	100 (97,1)		
İşlem gerekliliği	Var	74 (93,7)	5 (6,3)	0,508	0,476
	Yok	148 (93,1)	11 (6,9)		
ABT gerekliliği	Var	2 (2,5)	77 (97,5)	0,208	0,648
	Yok	7 (4,4)	152 (95,6)		
Malignite	Var	3 (21,4)	11 (78,6)	12,731	<0,001
	Yok	6 (2,7)	218 (97,3)		
HT	Var	7 (6,5)	100 (93,5)	4,072	0,044
	Yok	2 (1,5)	129 (98,5)		
DM	Var	2 (3,3)	59 (96,7)	0,057	0,811
	Yok	7 (4,0)	170 (96,0)		
Etiyoloji	Biliyer	5 (3,4)	140 (96,6)	0,113	0,736
	Nonbililiyer	4 (4,3)	89 (95,7)		

ABT:Antibiyotik HT:Hipertansiyon DM:Diabetes Mellitus

Hastaların laboratuvar özellikleri ile mortalite arasındaki ilişkinin dağılımını incelemek amacıyla yapılan Mann Whitney U testine göre NLR 0, 24, 48 ve WBC, albümin ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre NLR 0, 24, 48 ve WBC değeri yüksek olanlarda mortalite varken, albümin değeri yüksek olanlarda mortalite yoktur (Tablo 31).

Tablo 31. Hastaların laboratuvar özellikleri ile mortalite arasındaki ilişkinin dağılımı

	Mortalite		
	Var	Yok	P
NLR0	22,04±8,96	9,71±9,180	<0,001
NLR24	20,17±11,15	8,30±7,98	<0,001
NLR48	20,19±12,77	7,43±7,61	<0,001
WBC	17366,66±7517,47	9421,12±6872,05	0,001
ALBUMİN	2,99±0,86	3,77±0,53	<0,001
RDW	15,10±1,95	14,59±2,17	0,494

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı WBC: Beyaz küre sayısı RDW: Eritrosit dağılım genişliği

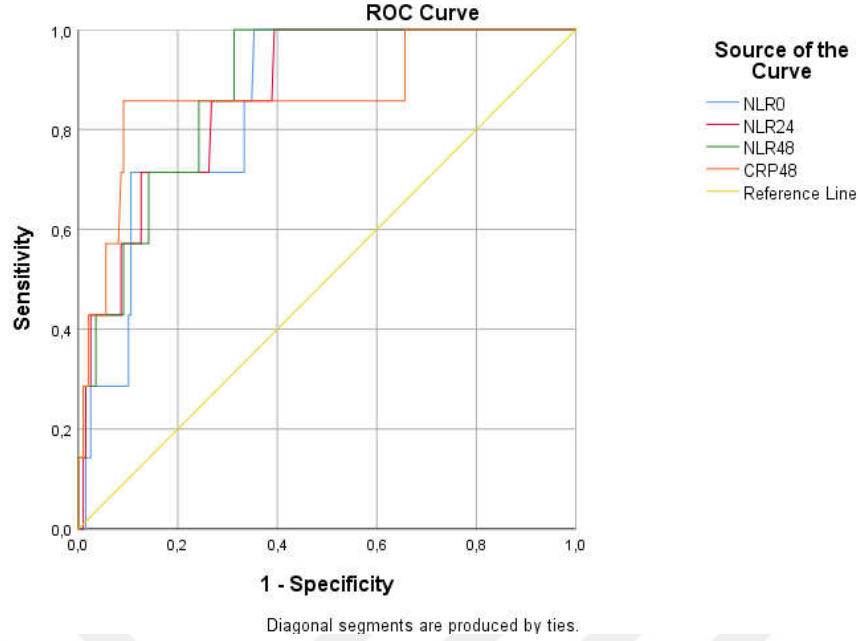
Eğri altında kalan alanlara bakıldığında (AUC), mortaliteyi en iyi NLR 48. Saat değeri açıklamaktadır. Bunu NLR 24. Saati ile NLR 0. Saati izlemektedir. CRP'nin 0. Saati anlamsız olup CRP 48. Saati için AUC 0,869 (0,706-1,000) olarak hesaplanmıştır (Tablo 32, Şekil 5).

Tablo 32. NLR, CRP değerlerinin mortalite tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Mortalite	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	11,5	0,852 (0,751-0,953)	0,002	%71	%71
NLR24	8,00	0,869 (0,764-0,973)	0,001	%85	%61
NLR48	9,7	0,881 (0,793-0,969)	0,001	%85	%75
CRP48	255,5	0,869 (0,706-1,000)	0,001	%85	%85

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.saatte bakılan CRP değeri (mg/L)



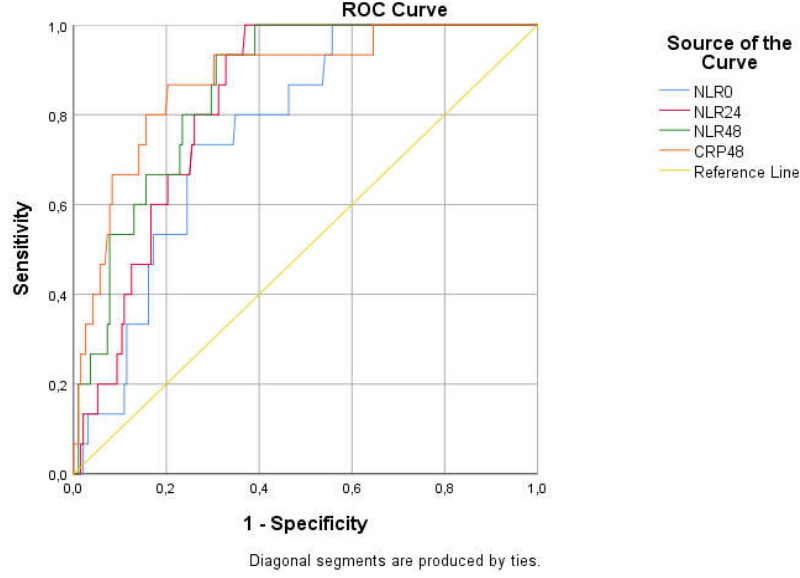
Şekil 5. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların mortalite tahmini için Roc eğrisi

Hastaların YBÜ gereksinimi tahmini açısından NLR ve CRP değerlerine bakıldığında; en iyi parametrenin CRP 48 olduğu görülmektedir. Ayrıca sırasıyla NLR 48, NLR 24 ve NLR 0 da kullanılabilecek parametreler arasındadır (Tablo 33, Şekil 6).

Tablo 33. NLR, CRP değerlerinin YBÜ yatışının tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

YBÜ	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	9,5	0,764 (0,670-0,858)	0,001	%80	%65
NLR24	10,7	0,828 (0,760-0,897)	<0,001	%80	%74
NLR48	7,5	0,859 (0,790-0,928)	<0,001	%86	%70
CRP48	213,0	0,877 (0,791-0,964)	<0,001	%86	%79

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı
NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.saatte bakılan CRP değeri (mg/L)



Şekil 6. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların YBÜ yatışı tahmini için Roc Eğrisi

Yatış süresi tahminini belirlemek için bakılan AUC'ye göre 0,799 ile en iyi parametrenin CRP 48 olduğu görülmüştür. En kötü parametrenin NLR 0 olduğu belirlenmiştir (Tablo 34, Şekil 7).

Tablo 34. NLR, CRP değerlerinin yatış süresi tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Yatış süresi	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	6,0	0,630 (0,551-0,709)	0,002	%71	%53
NLR24	5,5	0,748 (0,680-0,815)	<0,001	%82	%60
NLR48	4,9	0,786 (0,722-0,850)	<0,001	%80	%65
NLR48	5,9	0,786 (0,722-0,850)	<0,001	%75	%70
CRP48	126	0,799 (0,735-0,863)	<0,001	%79	%70

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.saatte bakılan CRP değeri (mg/L)

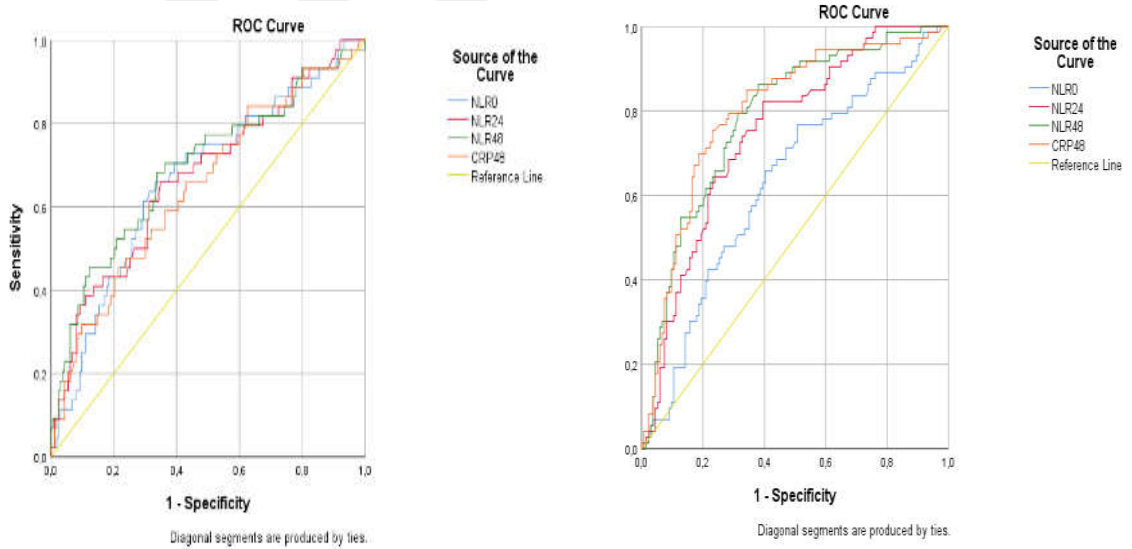
Organ yetmezliğini öngörmeye en iyi parametreler sırasıyla NLR 48, NLR 24, NLR 0 ve CRP 48 dir (Tablo 35, Şekil 8).

Tablo 35. NLR, CRP değerlerinin organ yetmezliği tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

Organ yetmezliği	Cutoff	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
NLR0	7,8	0,667 (0,574-0,759)	0,001	%70	%60
NLR24	5,9	0,670 (0,575-0,764)	0,001	%70	%54
NLR48	6,3	0,693 (0,598-0,788)	<0,001	%70	%63
CRP48	108,6	0,648 (0,554-0,742)	0,003	%68	%50

NLR0:Başvuru anı Nötrofil-Lenfosit Oranı NLR24:24.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı

NLR48: 48.saatte bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranı CRP48: 48.saatte bakılan CRP değeri (mg/L)



Şekil 7. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların yatış süresi tahmini için Roc Eğrisi (sağda)

Şekil 8. NLR 0. 24. 48. Saat değerleri ve CRP 48. Saat değerine göre olguların organ yetmezliği tahmini için Roc Eğrisi (solda)

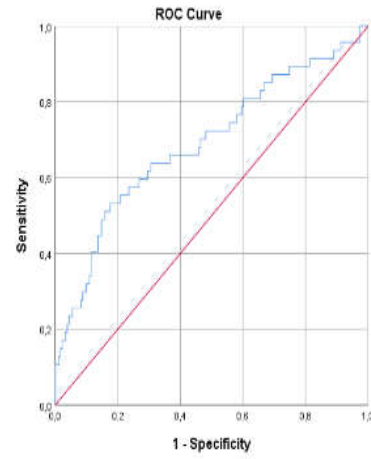
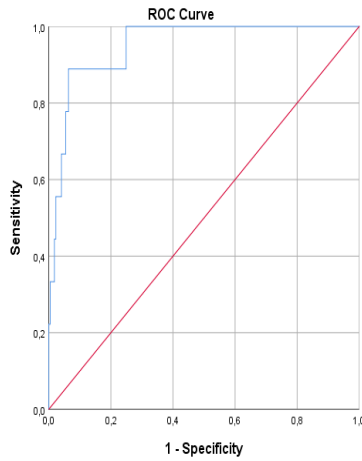
Girişimsel işlem gerekliliğinin tahmini açısından NLR, CRP değerlerinin duyarlılık ve seçicilikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ve referans eğrisinin altında kaldığı için saptanmamıştır.

LDH-albümin Oranı (LDH/ALB)'nın kesim noktası 13,5 alındığında %88 duyarlılık ve %94 seçicilik ile (eğri altında kalan alan AUC:0,950) mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır. Ayrıca 82,5 cut-off alındığında sırasıyla %80 ve %70 duyarlılık ve seçicilikte yoğun bakım yatışını öngördüğü hesaplanmıştır.

Tablo 36. LDH-albümin oranının hastane yatış süresi, YBÜ gereksinimi, organ yetmezliği ve mortaliteyi tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

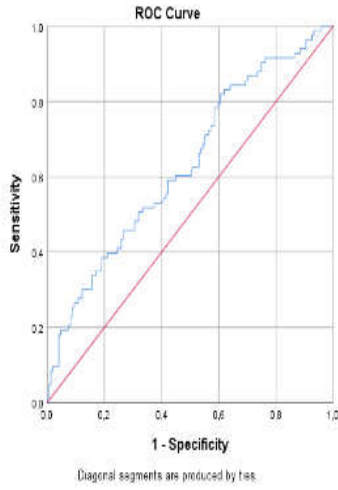
LDH/ALBÜMİN	Cutoff	AUC (%95 GA)	p	Duyarlılık	Seçicilik
Mortalite	139,5	0,950 (0,898-1,000)	<0,001	%88	%94
Organ yetmezliği	62,4	0,690 (0,597-0,782)	<0,001	%72	%52
YBÜ yatış	82,5	0,795 (0,670-0,920)	<0,001	%80	%70
Hastane yatış	52,0	0,632 (0,557-0,706)	0,001	%80	%40

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

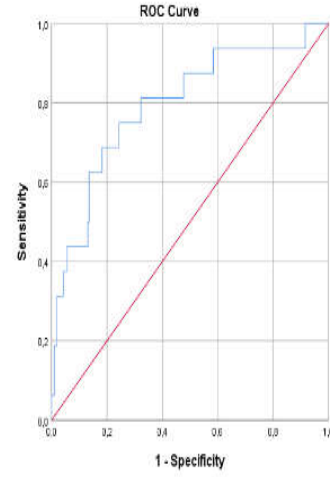


Şekil 9. LDH/ALB oranına göre olguların mortalite tahmini için Roc Eğrisi (solda)

Şekil 10. LDH/ALB oranına göre olguların organ yetmezliği tahmini için Roc Eğrisi (sağda)



Şekil 11. LDH/ALB oranına göre olguların hastane yatış süresi tahmini için Roc Eğrisi (solda)



Şekil 12. LDH/ALB oranına göre olguların yoğunbakım gereksinimi tahmini için Roc Eğrisi (sağda)

Sonuç olarak hem BISAP hem Ranson Skoru'na göre AP şiddetini öngörmekte en iyi parametrenin NLR24 olduğu, mortalite ve organ yetmezliğini öngörmekte ise NLR48 olduğu saptanmıştır. HAPS'a göre AP şiddetini, hastanede kalış süresi ve yoğun bakım gerekliliğini öngörmekte en iyi parametrenin 48.saat CRP olduğu bulunmuştur. Başvuru anı CRP değerinin (CRP0) AP şiddeti, mortalite ve organ yetmezliği ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Girişimsel işlem gerekliliğini öngörmekte NLR ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca NLR ve CRP'ye ek olarak baktığımız LDH-Albümin Oranı ile yoğun bakım gerekliliği, hastanede yatış süresi, organ yetmezliği ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Akut pankreatitin genel mortalite oranı %5 civarı olsa da şiddetli AP’de bu oran %20’lere çıkmaktadır (2,8). Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan bir hastalık olması sebebiyle skarlama sistemleri ve prognostik belirteçlerin kullanılarak hastalık şiddetinin öngörülmesi; hasta yönetimi, tedavi ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır (122). AP’nin prognozunu öngörmeye kullanılan birçok skarlama sistemi ve laboratuvar parametreleri olsa da bunların hiçbirisi ihtiyacı tam olarak karşılayamamıştır. 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada yoğun bakım hastalarının SOFA ve APACHE II skorları kullanılarak klinik ciddiyetin Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) ile ilişkisi araştırılmış, NLO’nun sistemik inflamasyon ve stresin bir göstergesi olarak kullanılabileceği ilk kez belirtilmiştir (123). Azab ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada AP’li hastalarda NLO’nun yoğun bakım gerekliliği ve hastanede kalış süresini öngörmeye WBC’den daha iyi bir parametre olduğu gösterilmiştir (124). Biz de toplam beyaz küre sayısına kıyasla AP’de inflamasyona ikincil görülen nötrofili ve fizyolojik yanıt olarak azalan lenfosit sayısından yola çıkarak NLO ile AP ilişkisini inceledik. NLO’nun kolay ulaşılabilen, uygun maliyetli, basit olarak hesaplanabilen ve birçok çalışmada önemi vurgulanan bir parametre olması sebebiyle şiddetli akut pankreatit ve buna bağlı mortaliteyi öngörmeye Nötrofil Lenfosit Oranı’nın prognostik gücünü, hangi günde bakılan değerin daha anlamlı olduğunu ve anlamlı kabul etmek için alınabilecek cut-off değerini bulmayı amaçladık. Çalışmamızda 2013-2019 yılları arasında hastanemizde akut pankreatit tanısı ile tedavi gören 238 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verilerini hastanemiz veri tabanı Probel HBYS üzerinden retrospektif olarak inceledik. Çalışmamızda BISAP skoruna göre şiddetli AP’yi belirlemede en iyi parametrenin 24.saat NLO (cut-off:8), mortalite ve organ yetmezliğini belirlemede ise 48.saate bakılan NLO (sırasıyla cut-off:9,7 ve 6,3) olduğu saptanmıştır. Ranson Skoru’na göre şiddetli AP’yi öngörmeye 24.saat NLO’nun en iyi parametre olduğu görülmüştür. Yoğun bakım gereksinimi ve hastanede uzun süre yatış gerekliliğini öngören en iyi parametrenin 48.saat CRP değeri olduğu gösterilmiştir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), antibiyotik gereksinimi ve başvuru anı (0.saat) CRP değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak hastalarda malignite varlığı, hipertansiyon birlikteliği, serum albümin değeri düşüklüğü, NLO başvuru, 24 ve 48.saat ve CRP 48.saat değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Girişimsel işlem gerekliliği ile CRP veya NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. LDH-Albümin Oranı ile yoğun bakım gerekliliği, hastanede yatış süresi,

organ yetmezliği ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve bu oranın prognoz tahmininde kullanılabilecek bir parametre olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların %43,3'ü erkek, %56,7'si kadındı. Hastalarımızın yaş ortalaması ise 57,94±16,83 (20-93) idi. 2012 yılında yayınlanan Yadav ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1995-2005 yılları arasında ilk kez akut pankreatit tanısı alan 7456 hasta incelenmiş, hastaların cinsiyet dağılımı %45 erkek, %55 kadın olarak saptanmış ve yaş ortalaması 58±20 bulunmuştur (73). Bizim çalışmamız da çok daha az örneklem sayısı olmasına rağmen cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması olarak bu çalışmadaki veriler ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaları etiyolojik olarak biliyer ve nonbiliyer olarak iki gruba ayırdık. Biliyer pankreatit tanılı vakalar tüm hastaların %60,9 (145 hasta) ile çoğunluğunu oluşturdu. Literatüre baktığımızda ABD, Batı Avrupa ve Asya'da biliyer AP, tüm vakaların yaklaşık %30'unu oluştururken ülkemizde Çalık ve arkadaşları yaptıkları çalışmada biliyer etiyoloji oranının %70 olduğunu saptamışlardır (17,125). Batı ülkelerine kıyasla biliyer pankreatit oranının ülkemizde daha fazla olmasının nedeni safra taşı prevalansının yüksek oluşu ya da biliyer dışı etiyolojik faktörlerin büyük bir kısmını oluşturan alkol tüketiminin görece düşüklüğü olabilir. Çalışmamızdaki biliyer etiyoloji oranı da ülkemizde yapılan bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yine ülkemizde Coşkun ve arkadaşlarının 2005-2010 yılları arasında AP tanısı alan 184 hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada biliyer AP oranı %60,9 (112 olgu) saptanmış ve mortalite oranını %3,8 bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda da 238 hastanın 9'u vefat etmiş olup mortalite oranı %3,8 idi. Daha fazla örneklem sayısı içeren çalışmamızın benzer mortalite oranının nedeni Coşkun ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi vakaların büyük bir çoğunluğunu hafif AP'li hastaların oluşturması olabilir. Literatüre baktığımızda interstisyel ödematöz AP'de mortalite oranı %3 iken nekrotizan pankreatitte bu oran %17'yi bulmakta ve genel mortalitenin de %5 civarında olduğu belirtilmektedir (61).

Lankisch ve arkadaşlarının 274 hastayı içeren prospektif çalışmasında cinsiyetin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (127). Çalışmamızda Ranson ve BISAP skorları, mortalite, organ yetmezliği, yoğun bakım gereksinimi, hastanede kalış süresi ile cinsiyetin ilişkisi olup olmadığına bakılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İleri yaş (65 yaş ve üzeri) ile Ranson ve BISAP skorları kullanılarak bakılan AP şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca hipertansiyon, diyabeti olan veya takibinde antibiyotik gereksinimi olan hastalar ile BISAP skoru yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$ ve $p:0,003$). Bu iki skor

kriter alınarak bakılan AP şiddeti ile ileri yaştan korale olmasının nedeni skorlamaların yaş kriterini içermesi veya ileri yaşta hastalığın daha şiddetli seyretmesi olabilir. Koziel ve arkadaşlarının yaptığı 2018 yılında yayınlanan 963 hastanın dahil olduğu prospektif bir çalışmada ileri yaştan şiddetli AP ve mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (128).

Hastalarımızda prognoz göstergesi olarak mortalitenin yanında organ yetmezliği (solunum, renal, kardiyovasküler), hastanede 10 günün üzerinde yatış süresi, antibiyotik kullanımı ve yoğun bakım gereksiniminin olup olmaması da araştırılmıştır. Hastalarımızın %71'inde (169 hasta) yatışında antibiyotik gerekliliği olmuştur. AP'de profilaktik antibiyoterapi başlanması önerilmemekle birlikte ekstrapankreatik enfeksiyonlar (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis gibi) %20 oranında AP'ye eşlik edebilmektedir (129). Çalışmamızda antibiyotik kullanımının yüksek olmasının nedeni hasta grubumuzda çoklu komorbiditesi olan hastaların fazla olup sistemik enfeksiyonlarla birlikteliğinin daha sık olması, hastanede yatış süresinin uzaması nedeniyle gelişen nazokomiyal enfeksiyonlar ya da biliyer etiolojinin literatüre göre daha sık görülmesi ve biliyer pankreatite eşlik eden komplikasyonlar (daha fazla kolesistit, kolanjit, ERCP işlemi gerekliliği, kolanjiyosepsis) olabilir.

Çalışmamızda laboratuvar verileri olarak NLO (NLR0: başvuru günü-0.saat değeri) ortalaması $10,59 \pm 11,30$, NLO 24.saat ve NLO 48.saat ortalamaları sırasıyla $9,24 \pm 11,49$; $7,96 \pm 8,24$ 'tür. CRP 0 (başvuru günü, 0.saat değeri) ve CRP 48.saat değerlerinin ortalamaları sırasıyla $82,27 \pm 104,91$; $138,05 \pm 113,21$ saptanmıştır. Hastaların toplam beyaz küre sayısı (WBC), NLO başvuru, 24 ve 48.saat değerleri yüksek olanlarda her iki skorlamaya (Ranson ve BISAP) göre AP şiddeti yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). 2017 yılında Wang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 110 hasta incelenmiş, şiddetli AP'yi belirlemede cut-off değeri 10 alındığında hafif ve şiddetli AP'yi ayırt edebildiği gösterilmiştir. Çalışmamızın bu çalışmadan üstün yanı sıra daha fazla hasta sayısını içermesi ve NLO değerinin başlangıç, 24 ve 48.saatlerde de AP şiddeti ile korele olduğunun gösterilmesidir. Ayrıca Wang ve arkadaşlarının çalışmasında sadece hipertrigliseridemiye bağlı AP vakaları çalışmaya alınmış bizim çalışmamızda ise etiyojik olarak ayırım yapılmadan daha kapsamlı inceleme yapılmıştır. Wang ve ark.'nın AP şiddetini Atlanta Sınıflaması'na göre belirlemesi metod açısından farklılık oluşturmaktadır. Çalışmamızda ise AP şiddeti, Ranson ve BISAP skorlamaları ile belirlenmiş olup NLO ve CRP ile karşılaştırılmış; radyolojik verilerin çalışma dışı bırakılması nedeniyle lokal komplikasyonlar değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri ile hem Ranson hem de BISAP skoruna göre AP şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yılmaz ve arkadaşlarının 264 hastayla yaptığı retrospektif bir çalışmada Ranson skoruna göre belirlenen hafif ve ciddi akut pankreatit grupları ile RDW arasında bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamıştır (130). Bu çalışma daha fazla hasta sayısı ile yapılmış olsa da çalışmamız RDW'nin şiddet ve prognozu öngörmedeki rolünü Ranson Skoru'na ek olarak BISAP'a göre de değerlendirmiş ayrıca RDW'nin mortalite ile ilişkisini olmadığını tespit etmiştir.

Başvuru anı, 24 ve 48.saat NLO parametreleri ve 48.saat CRP değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmışken başvuru anı (0.saat) CRP ile mortalite ilişkisi anlamsız olarak hesaplanmıştır. Literatürde 30 farklı çalışmanın incelendiği bir metaanalizde serum CRP değerinin sadece iki çalışmada mortaliteyi öngören cut-off değerlerini verdiği diğer çalışmalarda ise CRP mortalite ilişkisi açısından anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (131). CRP değerinin pankreatik inflamasyona özgü olmaması, birçok durumda serum seviyesinin daha düşük seyredebilmesi, plazma pik düzeyine ulaşmasının 48-72 saati bulabilmesi gibi dezavantajları bu sonucun bir nedeni olabilir.

Çalışmamızda 48.saat NLO değeri cut-off:9,7 alındığında mortaliteyi öngörmekte %85 duyarlılık ve %75 seçicilik ile en iyi parametre olduğu saptanmıştır (AUC:0,881; %95 GA 0,793-0,969; $p<0,001$). 48.saat CRP değeri cut-off olarak 255,5 mg/L alındığında ise %85 duyarlılık ve seçicilik ile (AUC:0,869) mortaliteyi öngörmekte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda yapılan ROC analizinde 24. saat NLO'nun cut-off değeri 8 olarak belirlendiğinde akut pankreatit ciddiyetini BISAP'a göre predikte etmede %79 sensitivite ve %67 spesifitede olduğu gösterilmiştir. Ranson skoruna göre şiddetli AP'yi belirlemede ise yine 24.saat NLO'nun cut-off'u 9,4 olarak alındığında en yüksek AUC değeri ile (0,738; $p<0,01$) en iyi parametre olduğu saptanmıştır. 48.saat CRP değerinin cut-off 148,4 mg/L alındığında ise %72 duyarlılık ve %63 seçicilik ile AP ciddiyetini öngördüğü hesaplanmıştır (AUC:0,671; %95 GA 0,562-0,779; $p:0,009$). Suppiah ve arkadaşları da 22'si şiddetli AP olmak üzere 146 hasta ile yaptıkları çalışmada artmış NLO'nun hafif/ciddi hastalık ayrımını etkin bir şekilde yaptığını göstermişlerdir (10). Aynı çalışmada NLO 0, 24 ve 48.saat cut-off'ları sırasıyla 10,6-8,1-4,8 alınmış ve AP şiddetini belirlemede en iyi değerin 48.saatte bakılan Nötrofil Lenfosit Oranı (4,8) olduğunu ve 48.saat NLO'nun AP'de bağımsız bir prognostik gösterge olduğu ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızda ise AP şiddetini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı saptanan en iyi değerin 24. saat NLO, fakat mortaliteyi öngörmekte en anlamlı değerin 48.saat NLO olduğu görülmektedir. Suppiah ve arkadaşlarının çalışması ile benzer istatistiksel yöntemin kullanıldığı çalışmamızın farkı AP şiddetinin dışında NLO ile mortalite, YBÜ gereksinimi, organ yetmezliği, hastanede kalış

süresi gibi birçok prognostik parametre arasındaki ilişkinin de araştırılmış olmasıdır. Kısıtlı yönü ise AP ciddiyetini belirlemede radyolojik verilerin çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle Atlanta Sınıflaması'na göre şiddetli AP ile NLO ilişkisinin değerlendirilememiş olmasıdır. Gülen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 322 hastayı içeren bir çalışmada NLO'nun hastalığın ilk 48 saatindeki mortaliteyi belirlemede etkisiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada ayrıca HAPS ve RDW değerinin de mortaliteyi öngörmeye etkisinin olmadığı ve ilk 48 saatte gelişen mortaliteyi öngörmeye tek bağımsız değişkenin Balthazar sınıflandırması olduğu saptanmıştır (132).

Lankisch ve arkadaşlarının 2009 yılında valide ettiği prospektif çalışmaya göre ilk yarım saatte bakılan Zararsız AP Skoru'nun (HAPS) %98 doğrulukla şiddetli olmayan vakaları ayırt edebildiği gösterilmiştir (93). Çalışmamızda HAPS'a göre şiddetli AP'yi belirlemede CRP'nin 48.saat cut-off'u 147,5 mg/L alındığında %81 duyarlılık ve %66 seçicilik ile en iyi parametre olduğu saptanmıştır (AUC:0,746; %95 GA 0,650-0,842; p:0,000). Cardoso ve arkadaşlarının 379 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastane başvurusu sonrasındaki 48. saatte ölçülen CRP değerinin şiddetli pankreatit, pankreatik nekroz ve mortalite açısından iyi bir prognostik değeri olduğu belirtilip 48. saat CRP cut-off'u 170-190 mg/L olarak saptanmıştır (133). Basnayake ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada ise AP başlangıcından sonra 48. saatte bakılan CRP düzeyi 150 mg/L'nin üzerinde olmasının AP şiddetini belirlemede prediktif bir gösterge olduğu belirtilmiştir (134). Bizim çalışmamızda başvuru anı CRP değerinin prognostik faktörlerle karşılaştırmasının anlamsız sonuçlanması nedeniyle serum CRP seviyesinin pik düzeye ulaşma süresi ve CRP'nin hastalık başlangıcında şiddetli inflamasyonu göstermemesi olabilir. Bunun yanında 48.saat CRP düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu hatta optimal cut-off değerinin (147,5mg/L) literatürdeki çalışmalara benzer şekilde saptanmış olması; hastalık başlangıcından birkaç gün sonra CRP düzeyinin bu cut-off değerlerinden yüksek saptanmasının kötü prognoza işaret edebileceği sonucuna ulaşılabilir. Erken dönemde CRP'nin anlamlı saptanmaması ve HAPS'a göre AP şiddeti ile ancak 48 saat sonra CRP değerinin korele olması sebebiyle erken dönemde HAPS skorunun kullanılması prognozu göstermede daha doğru olacaktır.

Hastalarımızın yoğun bakım gerekliliği ve hastanede uzun yatış süresini (on gün üzeri) öngörmeye sırasıyla cut-off 213 ve 126 mg/L alındığında 48.saat CRP değerinin ROC analizine göre en yüksek duyarlılık, seçicilik ve AUC ile NLO'ya göre daha iyi bir parametre olduğu saptanmıştır. Azab ve arkadaşları, akut pankreatit hastalarında hastanede yatış süresi ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye NLO cut-off değerini 4,8 saptamışlardır (124). Bizim

çalışmamız da bu çalışma ile yakın hasta sayısı içermekte olup NLO 48.saat cut-off:5,9 alınarak hastanede kalış süresini %70 duyarlılık ve %75 özgüllük ile ayırt etmiştir.

Organ yetmezliğini öngörmeye 48.saat NLO değerinin cut-off 6,3 alındığında %70 sensitivite ve %63 spesifite ile en iyi parametre olduğu saptanmıştır (AUC:693; %95 GA 0,598-0,788; $p<0,001$). Organ yetmezliği ve NLO ilişkisini araştıran 490 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada AP şiddeti ve organ yetmezliği için sırasıyla optimal cut-off: 4,7 ve 4,8 alınmış ve NLO'nun şiddetli AP ve organ yetmezliğini göstermede kullanılabilecek bir parametre olduğu belirtilmiştir (13). Yaptığımız çalışma da benzer şekilde organ yetmezliğini öngörmeye da NLO 48. saat optimal kesim değeri: 6,3 cut-off ve %70 duyarlılık ve %63 seçicilik ile bu ayrımı yapmıştır.

Ranson kriterlerinde kullanılan parametrelerden biri olan Laktat Dehidrogenaz (LDH) 'ın AP'de kötü prognozu öngördüğü bilinmektedir. Serum LDH seviyesi hemoliz, malignite, enfeksiyon, iskemi, doku hasarı, nekroz ve hipoksiye neden durumlarda artar. Akut pankreatitte de hem inflamasyon ile hem de lokal ve sistemik komplikasyonlar nedeniyle yüksek LDH seviyesinin şiddetli AP'nin habercisi olabileceği vurgulanmaktadır. Xiang ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışmada 115 hastanın LDH ve CRP değerleri ile şiddetli AP, çoklu organ yetmezliği ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiş, LDH cut-off'u 235 U/L saptanmış ve LDH'ın kötü prognozu ve şiddetli AP'yi gösteren bir parametre olduğu belirtilmiştir (103). LDH'ın yükselmesi ve serum albümin değerinin inflamatuvar durumlarda düşmesinden yola çıkılarak ve bu iki değerlerin manuel olarak birbirine bölünmesiyle bulunan LDH/Albümin Oranı'nın GİS malignitelerinde, Still hastalığında kötü prognozu öngörebildiğine dair yapılan çalışmalar mevcuttur (105,106). 347 yoğun bakım hastasının prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 30 günlük mortalite ve organ yetmezliği gelişimi ile LDH/Albümin Oranı karşılaştırılmış, organ yetmezliği ve mortalite gelişen hastalarda LDH/ALB oranı daha yüksek saptanmıştır (135). Çalışmamızda da LDH/Albümin Oranı, cut-off değeri 139,5 alındığında %88 duyarlılık ve %94 seçicilik AUC:0,950 (%95 GA 0,898-1,000), $p<0,001$ ile mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur. Birçok hastalıkta inflamatuvar durumun bir göstergesi olduğu belirtilen ve kötü prognozu öngörmeye araştırılan bu parametrenin AP'li hastalarda da sistemik inflamasyon, doku hasarı, iskemi, kanama gibi nedenlere bağlı yükselebileceğini bu nedenle de şiddetli pankreatiti öngörmeye kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlı yönü tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Ayrıca radyolojik verilerin çalışmaya dahil edilmemesi nedeni ile lokal komplikasyonların gösterilememiş olması bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönü ise AP

prognozunu belirlemede mortalite, yoğun bakım gereksinimi, hastanede kalış süresi, organ yetmezliği gelişimi ve AP şiddeti gibi birçok prognostik faktörün birlikte değerlendirildiği bir çalışma olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda NLO'nun yanında birçok hastalıkta kötü prognoz açısından araştırılan LDH/Albümin Oranı'na da bakılmış ve çalışmamız AP hastalarında LDH/Albümin Oranı ile mortalite ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.



6.SONUC VE ÖNERİLER

Sonuç olarak NLO ve LDH/ALB parametreleri akut pankreatit şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde önemli, uygun maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız literatüre ek olarak NLO ile AP skarlama sistemlerinin karşılaştırılmasının yanında mortalite, organ yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı, hastanede kalış süresi, girişimsel işlem gerekliliği gibi birçok prognostik faktörün NLO ile ilişkisini ayrı ayrı incelemiş hangi gün bakılan değerin prognozu daha iyi gösterdiğini saptamıştır. Ayrıca LDH-albümün oranı ile AP prognozunu ilişkisini cut-off değeri ile ilk kez ortaya koymuştur. Çalışmamız, AP prognozunu öngörmeye LDH/ALB ve NLO'nun birlikte kullanımı ya da mevcut skarlama sistemleri ile kombine edilebilirliğini araştırarak olan araştırmacılara ışık tutacaktır.

Yapılan tüm araştırmalara rağmen akut pankreatit prognozunu öngörmeye kullanılan skarlama sistemi ya da laboratuvar parametrelerinden hangisinin daha etkili olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Bu nedenle AP prognozunu öngörmeye kullanılabilecek parametrelerin belirlenmesinde daha fazla hasta içeren, çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. 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.
2. Ferreira A de F, Bartelega JA, Urbano HC de A, de Souza IKF. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(3):207–11.
3. Shen X, Sun J, Ke L, Zou L, Li B, Tong Z, et al. Reduced lymphocyte count as an early marker for predicting infected pancreatic necrosis. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):1–8.
4. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(3):175–84.
5. İlhan M, İlhan G, Gök AFK, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(9):1476–80.
6. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Oconnell 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.
7. Ranson JHC, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res*. 1977;22(2):79–91.
8. van den Berg FF, de Bruijn AC, van Santvoort HC, Issa Y, Boermeester MA. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* [Internet]. 2020;20(7):1302–11.
9. Tian F, Li H, Wang L, Li B, Aibibula M, Zhao H, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 and lactate dehydrogenase in patients with severe acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;510(August):665–70.
10. 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. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(4):675–81.
11. 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 Gastroenterol*. 2018;18(1):1–6.
12. Han C, Zeng J, Lin R, Liu J, Qian W, Ding Z, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(1):1–8.
 13. Jeon TJ, Park JY. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3883–9.
 14. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: Current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018;11:77–85.
 15. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2016;1(1):45–55.
 16. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Acute Pancreatitis: Genetic Risk and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2021;10(2):190.
 17. Calik B. Acute pancreatitis cases in Turkey: a review of the literature from 1980 to 2016; Proceedings of 11th Global Gastroenterologists Meeting; Rome, Italy. *Proc 11th Glob Gastroenterol Meet*. 2017;07(03):2161.
 18. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. 24th edition, Ünal S. (Ed.). 2015. 937 p.
 19. 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.
 20. Riela, A. et al. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1991;(100):A296.
 21. Ratia Gimenez T, Gutierrez Calvo A, Granell Vicent J. Etiology of acute pancreatitis. *Cent Eur J Med*. 2014;9(4):530–42.
 22. Côté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2011;9(3):266–73.
 23. Yadav D, Papachristou GI, Whitcomb DC. Alcohol-Associated Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):219–38.
 24. Spanier BWM, Tuynman HARE, Van Der Hulst RWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ.

- Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2183–8.
25. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648–61.
 26. 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.
 27. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):292–9.
 28. Wang Y, Fuentes HE, Attar BM, Jaiswal P, Demetria M. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Pancreatol* [Internet]. 2017;17(6):893–7.
 29. Cappell MS. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Med Clin North Am*. 2008;92(4):889–923.
 30. Teck KK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2115–8.
 31. Ward JB, Jenkins SA, Sutton R, Petersen OH. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*. 1995;346(8981):1016–9.
 32. Jurkovich GJ. Pancreatic trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;88(1):19–24.
 33. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: A comprehensive review. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(7):845–64.
 34. Hauser G, Milosevic M, Stimac D, Zerem E, Jovanović P, Blazevic I. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1069–80.
 35. Njei B, McCarty TR, Muniraj T, Sharma P, Jamidar PA, Aslanian HR, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020;08(01):E29–40.
 36. Khuroo MS, Rather AA, Khuroo NS, Khuroo MS. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7507–17.

37. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A RP. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1186.
38. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma1. *Pancreas*. 1987;2(1):117–9.
39. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Liver Dis*. 2003;35(SUPPL. 3):26–9.
40. Finkelberg DL., D S, V D, WR B. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec 21 [cited 2021 Sep 19];355(25):2670–6.
41. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi* [Internet]. 2002;28(239):62.
42. Hackert T, Hartwig W, Fritz S, Schneider L, Strobel O, Werner J. Ischemic acute pancreatitis: clinical features of 11 patients and review of the literature. *Am J Surg* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Sep 20];197(4):450–4.
43. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Varanese M, Monteleone G PO. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin J Gastroenterol*. 2019 Dec;12(6):511-524.
44. Zheng Z, Ding Y-X, Qu Y-X, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):69–69.
45. Bicz G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, Gretler S, Lugea A, Malla SR, Dawson D, Ruchala P, Whitelegge J, French SW, Wen L, Husain SZ, Gorelick FS, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Sep 27];154(3):689–703.
46. Zhao Q, et al. Melatonin Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress in Acute Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Sep 27];47(7):884–91.
47. Yang Y, et al. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy. *J Cell Physiol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Sep 27];235(3):1948–61.
48. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(7):1951-1968.e1.
49. Saluja A, Dudeja V, Dawra R, Sah RP. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of

- Pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(7):1979–93.
50. Bhatia M, Fei LW, Cao Y, Hon YL, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2005;5(2–3):132–44.
 51. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Bailliere's Best Pract Clin Gastroenterol*. 1999;13(2):227–40.
 52. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113(3):899–903.
 53. The Etiology Of Acute Hemorrhagic Pancreatitis. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1901 Jun 22; (25):1786–1786.
 54. Lerch MM, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 [cited 2021 Sep 27];104(3):853–61.
 55. Billiar T, Andersen D, Hunter J, Brunicki F, Dunn D PR. *Schwartz's principles of surgery: McGraw-Hill Professional*; 2004. 1489-522 p.
 56. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Proceeding of a conference. Chicago, Illinois, USA*,. In: *Pancreas* 2003;27:281.
 57. Lin C, McKenzie M, Pell J. Chen-Tan Lin, MD Marlene McKenzie, RN Jonathan Pell, MD Liron Caplan, MD, PhD. 2013;173(2):162–4.
 58. Lenz JJ, Jacobs JM, Beeck B Op de, Huyghe IA, Pelckmans PA, Moreels TG. Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 29];16(23):2959.
 59. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1999;45(3):317–22.
 60. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(5):544–54.
 61. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379–400.
 62. 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* [Internet]. 2006;6(3):206–9.
 63. RM M, MF B, J B. Pancreatitis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 Apr 26 [cited 2021 Oct 9];361(9367):1447–55.
 64. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309–18.

65. 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.
66. 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.
67. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15.
68. McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT SN. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. *Br J Radiol*. 2017 Dec;90(1080):20170224.
69. Raghuwanshi S, Gupta R, Vyas MM, Sharma R. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(6):TC06-TC11.
70. Arvanitakis M, Delhay 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.
71. Štimac 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.
72. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, Bessell J, Thomas D. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg*. 2001;(71):577–82.
73. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1096–103.
74. 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.
75. 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.
76. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367–72.
77. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine

- in acute pancreatitis: A marker for pancreatic necrosis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(5):1196–200.
78. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta*. 2005;362(1–2):26–48.
 79. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S PR. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):72-81.
 80. Chen HZ, Ji L, Li L, Wang G, Bai XW, Cheng CD, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Med (United States)*. 2017;96(30).
 81. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(4):871–90.
 82. Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2017;17(4):550–4.
 83. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Billi P, Bassi C, Cavallini G, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1999;177(1):7–14.
 84. 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.
 85. Ranson JHC, Shamamian P. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg*. 1997;21(2):136–42.
 86. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP ZJ. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
 87. Çağın YF, Seçkin Y. Akut Pankreatit Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2015;19(7):275–82.
 88. Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1993;14(1):1–8.
 89. 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. *Chest*. 1992;101(6):1644–55.
 90. 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.
91. Gao W, Yang HX, Ma CE. The value of BISAP score for predicting mortality and severity in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):1–15.
 92. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL BP. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703.
 93. 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* [Internet]. 2009;7(6):702–5.
 94. Huang Q-l, Qian Z-x LH. 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. 2010;57(102-103):1295-9.
 95. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ RJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. 1990;174(2):331-6.
 96. Simchuk, E.J. et al. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*, 2000. 179(5): p. 352-5.
 97. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. 2011;197(2):386-92.
 98. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP PK. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 1757-1762.
 99. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, Altorki NK AJ. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3362-3369.
 100. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA KN. Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181-184.
 101. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H HG. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007; 154: 995-1002.
 102. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1733-1734.

103. Yin X, Xu J, Zhang Q, Yang L DY. Quantification analysis of lactate dehydrogenase and C-reactive protein in evaluation of the severity and prognosis of the acute pancreatitis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020 Apr 20;66(1):122-125.
104. Merdez DL, Jensen RA, McElroy LA, Pena JM ER. The effect of non-enzymatic glycation on the unfolding of human serum albumin. *Arch Biochem Biophys*. 2005 Dec 15;444(2):92–99.
105. Aday U, Büyük A AH. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2020 Sep;99(3):161-170.
106. Komac A, Gokcen N, Yazici A CA. The role of lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in clinical evaluation of adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract*. 2021 Oct;75(10):e14615.
107. Marnell L, Mold C DCT. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005 Nov;117(2):104-11.
108. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]*. 2015;52(6):273–83.
109. Shah AP, Mourad MM BS. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *Journal of inflammation research*. 2018;11:77.
110. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096–101.
111. Iqbal U, Anwar H SM. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2018 Jun;19(6):335-341.
112. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:249–254.
113. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14(1):1–20.
114. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y XB. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med*. 2012;51(6):523-30.
115. Basurto Ona X, Rigau Comas D UG. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 26;(7):CD009179.
116. Ayub K, Imada R SJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct

18;(4):CD003630.

117. Tse F YY. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD009779.
118. Jiang K, Huang W, Yang XN et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:279–284.
119. De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Apr;32(2):174-80.
120. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G PM. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence. *Dig Liver Dis*. 2017;49:585–594.
121. Mowery NT, Bruns BR, MacNew HG, Agarwal S, Enniss TM, Khan M et al. Surgical management of pancreatic necrosis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83:316–327.
122. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2387–94.
123. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.
124. 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 [Internet]*. 2011;11(4):445–52.
125. Steinberg W, Tenner S. Medical Progress: Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994;330(17):1198–210.
126. Coşkun Bn, Tandoğan G, Eroğlu A, Karadayı D, Kader I, Cangür Ş et al. Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Etyolojik ve Prognostik Faktörlerinin Retrospektif İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;38(2):67-73.
127. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P LA. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci*. 2001 Nov;46(11):2470-4.
128. Koziel D, Gluszek-Osuch M, Suliga E, Zak M GS. Elderly persons with acute pancreatitis – specifics of the clinical course of the disease. *Clin Interv Aging*. 2019;14:33-41.
129. Besselink MG, Van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwehuijs VB, Van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009;96(3):267–73.
130. Yılmaz EM. Significance of red blood cell distribution width and C-reactive

- protein/albumin levels in predicting prognosis of acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018 Nov;24(6):528-531.
131. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M, et al. Computed tomography severity index vs. Other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: A predictive accuracy meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;10(AUG).
 132. Gülen B, Sonmez E, Yaylaci S, Serinken M, Eken C, Dur A, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med.* 2015;6(1):29.
 133. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL DJ. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;25(7):784-9.
 134. Basnayake C RD. Abnormal laboratory results: blood tests for acute pancreatitis. *Australian prescriber.* 2015;38(4):128.
 135. Helliksson F, Wernerman J, Wiklund L, Rosell J, Karlsson M. The combined use of three widely available biochemical markers as predictor of organ failure in critically ill patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(6):479–85.

8.EKLER

8.1 Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

	Karar No:2020/18-24	Tarih:10.08.2020				
KARAR BİLGİLERİ	Dr.Öğr.Üyesi Göksel Bengi'nin sorumlusu olduğu "Akut Pankreatit Tanısı Alan Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik Değerinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	