



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLİYER VE NON-BİLİYER AKUT PANKREATİT
HASTALARINDA LİPAZ/AMİLAZ ORANININ
KARŞILAŞTIRILMASI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Hüseyin UYANIK

Danışman
Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN

2025-AFYONKARAHİSAR

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİLİYER VE NON-BİLİYER AKUT PANKREATİT
HASTALARINDA LİPAZ/AMİLAZ ORANININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hüseyin UYANIK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN**

AFYONKARAHİSAR-2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Hüseyin UYANIK

İmza:

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN

İmza:

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Başlığı: Biliyer ve Non-biliyer Akut Pankreatit Hastalarında Lipaz/Amilaz
Oranının Karşılaştırılması

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Hüseyin UYANIK

Tez Kabul Tarihi: 23.10.2025

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Osman SAĞLAM

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem Baykara hocama;

Tezimin hazırlanmasında, başlangıcından bitişine kadar her aşamasında yol gösterici önerilerinden, desteklerinden ve her konuda değerli fikirlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN hocama;

Tezimin hazırlanmasında, istatistik konusunda bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Sinan KAZAN hocama;

Bugünlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, hayatım boyunca bana olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin UYANIK
Afyonkarahisar, 2025

BİLİYER VE NON-BİLİYER AKUT PANKREATİT HASTALARINDA LİPAZ/AMİLAZ ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin UYANIK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi, 2025
Danışman: Doç. Dr. Elif DİZEN KAZAN

ÖZET

Amaç: Akut pankreatit, klinik olarak karın ağrısı ve kandaki yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın yaygın bir inflamatuvar durumudur. Bu bozukluğu değişen derecelerde kesinlik ile indükleyen bir dizi koşul bilinmektedir. Bununla birlikte, bu bozukluğun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Akut pankreatit insidansı, artan obezite ve safra taşı oranları nedeniyle dünya çapında artmaktadır. Safra kesesi taşları akut pankreatitin en yaygın nedenidir ve vakaların yüzde 40 ila 70'ini oluşturur. Bununla birlikte, safra kesesi taşı olan hastaların sadece yüzde 3 ila 7'sinde pankreatit gelişir. Safra kesesi taşlarının geçişinin pankreatite neden olduğu mekanizma bilinmemektedir. Kolesistektomi ve koledok kanalının taşlardan temizlenmesi nüksü önleyerek neden-sonuç ilişkisini doğrular.

Serum amilaz, akut pankreatitin başlamasından sonraki 6 ila 12 saat içinde yükselir. Normalin üst sınırının üç katından fazla serum amilaz yükselmesi, akut pankreatit tanısı için yüzde 67 ila 83 duyarlılığa ve yüzde 85 ila 98 özgüllüğe sahiptir. Serum lipaz, semptomların başlamasından sonraki dört ila sekiz saat içinde yükselir, 4 saatte zirve yapar ve 8 ila 14 gün içinde normale döner. Serum lipaz, AP için yüzde 82 ila 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir. Amilaz ve lipaz seviyelerinin pankreatiti belirlemede en önemli faktörler olduğu bilinmektedir. Bu seviyelerin etyoloji bakımsızın yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Dahası, bu seviyelerin etyoloji için kullanılıp kullanılamayacağı da bir endişe konusu olmuştur. Gumaste ve ark. lipaz/amilaz oranının alkolik ve non-alkolik akut pankreatiti ayırt etmek için kullanılabildiğini tespit etmiştir.

Çalışmamızda akut pankreatit nedeniyle hospitalize edilen hastalarda etyolojide biliyer ve non-biliyer ayrımında lipaz/amilaz oranının kullanılabiliğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2020-Aralık 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesinde akut pankreatit tanısı alan hastalar dahil edildi. Bu hastaların hastane elektronik dosya sisteminden verileri incelendi. Akut pankreatit tanısı konulduğu andaki lipaz/amilaz değerleri biliyer ve non-biliyer etyolojiye göre karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 27.0.1 paket programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 65 erkek (%59,6) ve 44 (%40,4) kadın olmak üzere 109 hasta değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 59 yıldır (min-max = 18-89 yıl). Hastaların %49,5'i (n = 54) biliyer pankreatit nedeniyle yatırılmışken %50,5'i (n = 55) ise non-biliyer pankreatit nedeniyle yatırılmıştı. Biliyer pankreatit grubunda 48.saat BUN değeri non-biliyer pankreatit grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı

şekilde düşük bulunurken ($p= 0,044$), amilaz, LDH, AST ve Ranson skoru istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla; $p= 0,028$, $p= 0,010$, $p<0,001$ ve $p= 0,005$). Diğer parametreler açısından iki grup birbirine benzer bulundu. Biliyer ve non-biliyer pankreatit grupları Lipaz/Amilaz oranı açısından birbirine benzer bulundu ($p= 0.388$). Lipaz için 639'luk bir değerin %79,6 sensitivite ve %43,6 spesifisite ile biliyer pankreatiti öngörebileceği ve Amilaz için ise 252,5'lik bir değerin %88,9 sensitivite ve %38,2'lik spesifisite ile biliyer pankreatiti öngörebileceği bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda biliyer ve non-biliyer akut pankreatit hastalarında Lipaz/Amilaz oranının benzer olduğu ve bu iki grubu birbirinden ayırt etmek için kullanılamayacağı tespit edildi. Amilaz ve lipaz değerinin ayrı olarak biliyer pankreatiti öngörmeye faydası olabilir. Bu konuda daha geniş hasta katılımı, çok merkezli kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Amilaz, Biliyer ve non-biliyer pankreatit, Lipaz, Lipaz / Amilaz oranı

AFYONKARAHISAR HEALTH SCIENCES UNIVERSITY
COMPARISON OF LIPASE/AMYLASE RATIO IN BILIARY AND
NON-BILIARY ACUTE PANCREATITIS PATIENTS

Dr. Hüseyin UYANIK

Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine,

Department of Internal Medicine

Medical Specialty Thesis, 2025

May, 2025

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Elif DİZEN KAZAN

ABSTRACT

Objective: Acute pancreatitis is a common inflammatory condition of the pancreas, clinically characterized by abdominal pain and elevated pancreatic enzyme levels in the blood. A number of conditions are known to induce this disorder with varying degrees of certainty. However, the pathogenesis of this disorder is not yet fully understood. The incidence of acute pancreatitis is increasing worldwide due to rising obesity and gallstone rates. Gallstones are the most common cause of acute pancreatitis, accounting for 40% to 70% of cases. However, only 3% to 7% of patients with gallstones develop pancreatitis. The mechanism by which the passage of gallstones causes pancreatitis is unknown. Cholecystectomy and the clearance of stones from the common bile duct prevent recurrence, confirming the cause-and-effect relationship.

Serum amylase increases within 6 to 12 hours after the onset of acute pancreatitis. A serum amylase elevation greater than three times the upper limit of normal has a sensitivity of 67% to 83% and a specificity of 85% to 98% for the diagnosis of acute pancreatitis. Serum lipase rises within 4 to 8 hours after symptom onset, peaks at 4 hours, and returns to normal within 8 to 14 days. Serum lipase has a sensitivity ranging from 82% to 100% for acute pancreatitis (AP). It is well known that amylase and lipase levels are the most critical factors in diagnosing pancreatitis. Regardless of etiology, these levels are typically elevated. Furthermore, the potential use of these levels for determining etiology has been a subject of concern. Gumaste et al. found that the lipase/amylase ratio could be used to distinguish between alcoholic and non-alcoholic acute pancreatitis.

In our study, we aimed to determine the utility of the lipase/amylase ratio in differentiating biliary and non-biliary etiologies in patients hospitalized for acute pancreatitis.

Materials and Methods: Patients diagnosed with acute pancreatitis at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between January 2020 and December 2024 were included in the study. The data of these patients were reviewed from the hospital's electronic record system. Lipase and amylase values at the time of diagnosis were compared between biliary and non-biliary etiologies. Statistical analyses were performed using the SPSS version 27.0.1 software package.

Results: In our study, a total of 109 patients were evaluated, including 65 males (59.6%) and 44 females (40.4%). The median age of the patients was 59 years (min-max = 18-89 years). While 49.5% (n = 54) of the patients were hospitalized due to biliary pancreatitis, 50.5% (n = 55) were hospitalized for non-biliary pancreatitis. In the biliary pancreatitis group, 48-hour BUN level was found to be significantly lower compared to the non-biliary pancreatitis group ($p = 0.044$), whereas amylase, LDH, AST, and Ranson scores were significantly higher ($p = 0.028$, $p = 0.010$, $p < 0.001$, and $p = 0.005$, respectively). Other parameters were found to be similar between the two groups. The biliary and non-biliary pancreatitis groups were also found to be similar in terms of the lipase/amylase ratio ($p = 0.388$). A lipase threshold of 639 was found to predict biliary pancreatitis with a sensitivity of 79.6% and a specificity of 43.6%, while an amylase threshold of 252.5 was found to predict biliary pancreatitis with a sensitivity of 88.9% and a specificity of 38.2%.

Conclusion: In our study, it was determined that the lipase/amylase ratio was similar in patients with biliary and non-biliary acute pancreatitis and could not be used to distinguish between these two groups. Separate evaluation of serum amylase and lipase levels may be beneficial in predicting biliary pancreatitis. Further large-scale, multicenter, and comprehensive prospective studies are needed to support this approach.

Keywords: Acute Pancreatitis, Amylase, Biliary and Non-Biliary Pancreatitis, Lipase, Lipase/Amylase Ratio

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PANKREAS.....	2
2.1.1. Pankreas Anatomisi.....	2
2.1.2. Pankreas Fizyolojisi	3
2.2. AKUT PANKREATİT	3
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.2.2. Tanısı ve Sınıflaması	4
2.2.3. Etiyolojisi.....	6
2.1.4. Akut Pankreatit Patogenezi ve Patofizyolojisi	13
2.1.5. Anamnez.....	16
2.1.6. Fizik Muayene	16
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	17
2.1.8. Radyolojik Bulgular	20
2.1.9. Akut Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi	22
2.1.10. AP Komplikasyonları.....	31
2.1.11. AP Tedavisi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Etik Kurul Onayı	40
3.2. Çalışma Grubu.....	40
3.3. Çalışma Planı	41
3.4. İstatistiksel Analiz	41

4. BULGULAR.....	42
5. TARTIşMA.....	46
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52



KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AAP	: Alkolik Akut Pankreatit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ANC	: Akut nekrotik koleksiyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Akut Pankreatit
APACHE-II	: Acute Physiology And Chronic Health Examination
APFC	: Akut peripankreatik sıvı toplanması
ARB	: Angiotensin Reseptör Blokörleri
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve)
BAP	: Biliyer Akut Pankreatit
BİSAP	: Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
CCK	: Kolesistokinin
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GLP-1	: Glucagon-like Peptide 1
HAPS	: Harmless Acute Pancreatitis Score
HBV	: Hepatit B virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSV	: Herpes simpleks virüsü
Htc	: Hematokrit

IL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
KP	: Kronik Pankreatit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAAP	: Non-alkolik Akut Pankreatit
NBAP	: Non-biliyer Akut Pankreatit
NF-kB	: Nükleer Faktör-kB
PAN	: Poliarteitis NFodoza
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PRSS1	: Serin Proteaz 1
ROC	: Receiver operating characteristic
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SOFA	: Sequential organ failure assesment
SPINK1	: Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TAP	: Tripsinojen Aktivasyon Peptidi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TPN	: Total Parenteral Beslenme
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VZV	: Varisella zoster virüsü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)
WON	: Duvarlı Çevrili Nekroz (Walled-off necrosis)

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1. AKUT PANKREATİTİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ TANIMLARI (21, 22).....	5
TABLO 2. AKUT PANKREATİT ETİYOLOJİSİ.....	6
TABLO 3. İLAÇ KAYNAKLI AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRMA SİSTEMİ	10
TABLO 4. İLAÇ SINIFLAMASI.....	10
TABLO 5. AP İLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYÖZ NEDENLER	12
TABLO 6. AMİLAZ YÜKSEKLİĞİ GÖRÜLEN DURUMLAR	18
TABLO 7. LİPAZ YÜKSEKLİĞİ GÖRÜLEN DURUMLAR.....	19
TABLO 8. ATLANTA SINIFLAMASI (1992).....	25
TABLO 9. REVİZE ATLANTA SINIFLAMASI (2012).....	26
TABLO 10. MODİFİYE MARSHALL SKORLAMA SİSTEMİ.....	26
TABLO 11. RANSON KRİTERLERİ	27
TABLO 12. SIRS KRİTERLERİ	28
TABLO 13. BİSAP SKORLAMASI	28
TABLO 14. IMRIE’S SKOR KRİTERLERİ	30
TABLO 15. BALTHAZAR SKORLAMA KRİTERLERİ.....	30
TABLO 16. AP SİSTEMİK KOMPLİKASYONLARI(173)	34
TABLO 17. HASTALARIN LABORATUAR PARAMETRELERİ, YATIŞ SÜRELERİ, BİSAP VE RANSON SKORLARI.....	42
TABLO 18. HASTALARIN KOMORBİDİTELERİ VE İLAÇ KULLANIMLARI.....	42
TABLO 19. BİLİYER VE NON-BİLİYER PANKREATİT HASTALARININ LABORATUAR PARAMETRELERİ, YATIŞ SÜRELERİ, BİSAP VE RANSON SKORLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMALARI	43
TABLO 20. BİLİYER VE NON-BİLİYER PANKREATİT GRUPLARININ KOMORBİDİTE VE İLAÇ KULLANIMI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMALARI.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. BİLİYER VE NON-BİLİYER PANKREATİT GRUPLARININ LİPAZ/AMİLAZ	
ORANI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMALARI	44
ŞEKİL 2. LİPAZ, AMİLAZ VE LİPAZ/AMİLAZ ORANININ BİLİYER PANKREATİTİ	
ÖNGÖRÜCÜ GÜCÜ	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), klinik olarak karın ağrısı ve kandaki yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın yaygın bir inflamatuvar durumudur (1, 2). Bu bozukluğu farklı derecelerde kesinliklerle ortaya çıkarabilen birçok neden bilinmektedir. Bununla birlikte, bu bozukluğun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. AP insidansı, artan obezite ve safra taşı oranları nedeniyle dünya çapında artmaktadır (3). Bildirilen yıllık AP insidansı 100.000 nüfus başına 4,9 ila 35 arasında değişmektedir (4). Safra kesesi taşları (mikrolitiazis dahil), AP'nin en yaygın nedenidir ve vakaların yüzde 40 ila 70'ini oluşturur (4-6). Bununla birlikte, safra kesesi taşı olan hastaların sadece yüzde 3 ila 7'sinde AP gelişir (7, 8).

Serum amilaz, AP'nin başlamasından sonraki 6 ila 12 saat içinde yükselir. Amilaz yaklaşık 10 saatlik kısa bir yarı ömre sahiptir ve komplike olmayan ataklarda üç ila beş gün içinde normale döner. Normalin üst sınırının üç katından fazla serum amilaz yükselmesi, AP tanısı için yüzde 67 ila 83 duyarlılığa ve yüzde 85 ila 98 özgüllüğe sahiptir. Serum lipaz, AP için yüzde 82 ila 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir. Serum lipaz, semptomların başlamasından sonraki 4 ila 8 saat içinde yükselir, 24 saatte zirve yapar ve 8 ila 14 gün içinde normale döner (1, 9).

Amilaz ve lipaz seviyelerinin etiyoloji bakılmaksızın yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Bu seviyelerin etiyoloji için kullanılıp kullanılamayacağı da bir endişe konusu olmuştur. Gumaste ve ark. tarafından alkolik akut pankreatit (AAP) ve non-alkolik akut pankreatitli (NAAP) iki hasta grubunda yapılan araştırmada; AAP grubunda lipaz/amilaz oranı 2,2 ile 14,8 arasında değişirken, NAAP grubunda lipaz/amilaz oranı 0,31 ile 1,93 arasında değiştiğini bulmuşlardır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$). Lipaz/amilaz oranının 2'den büyük olması, AP etiyolojisinin alkolle ilişkili olduğunu; 2'den küçük olması ise non-alkolik bir etiyolojiye işaret ettiğini tespit etmişlerdir (10).

Çalışmamızda; AP nedeniyle hospitalize edilen hastalarda etiyolojide biliyer akut pankreatit (BAP) ve non-biliyer akut pankreatit (NBAP) ayrımında lipaz/amilaz oranının kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS

2.1.1. Pankreas Anatomisi

Batın arka duvarında lomber 1. ve 2. vertebralar seviyesinde retroperitoneal yerleşmiş ve transvers uzanım gösteren çoğunlukla hareketsiz bir organdır. Anatomik olarak unsinat proçes, baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 kısımdan oluşan endokrin ve ekzokrin salgı özelliği olan bir bezdir. Pankreasın ortalama ağırlığı yetişkin bir insanda 80-90 gr, uzunluğu 15-20 cm, kalınlığı 1,5 cm ve eni ise 3 cm kadardır. Pankreas bezinin üst kısmında bursa omentalis, aşağısında omentum majus, önünde mide, sağında duodenum, solunda dalak ile komşuluğu bulunur (11).

Pankreasın kanlanması, birkaç önemli arter tarafından sağlanır. Çölyak arter, splenik arter ve superior mezenterik arter pankreasın kanlanmasında görev alırken, pankreasın venöz drenajı da farklı bölgelerde farklı kanallarla yapılır. Pankreas başı, portal venin bir parçası olarak süperior mezenterik vene drenaj yaparken, pankreasın gövde ve boyun kısımları ise splenik venle drenajlanır (12).

Pankreasın inervasyonu karmaşık bir yapıya sahiptir ve parasempatik, sempatik ve duysal sinirler tarafından sağlanır (13). Parasempatik inervasyon, posterior vagal trunkus aracılığıyla pankreasa ulaşır ve pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin işlevlerini kontrol eder. Sempatik inervasyon ise, lomber ve torakal spinal kanallardan gelen splanknik sinirler aracılığıyla sağlanır. Sempatik sinirler pankreasın hem ekzokrin hem de endokrin işlevlerinde inhibitör etkiye sahiptir.

Pankreasın drenajı, Santorini ve Wirsung kanalları aracılığıyla dorsal ve ventral olmak üzere iki farklı yönde gerçekleşir. Wirsung kanalı, pankreasın ana kanalını oluşturur ve ampulla Vateriye açılır. Santorini kanalı ise minör papillaya açılır ve daha küçük bir kanaldır. Pankreasın bazı fizyolojik varyantları da bulunmaktadır. Bunlar arasında kısmi veya dorsal agenezi yer alır. Bu durum genellikle semptomatik olmasada, bazen malabsorbsiyon sendromlarına ve tekrarlayan pankreatit ataklarına yol açabilir. Ektopik pankreas dokusu, genellikle karın içinde farklı bölgelerde bulunur ve çoğu zaman tesadüfen keşfedilir. Pankreas divisum ise pankreasın en sık görülen gelişimsel anomalisi olup, bu durum pankreasın normal kanal yapısının bozulmasına neden olabilir (14).

2.1.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin işlevlere sahip önemli bir sindirim bezidir. Ekzokrin pankreas, sindirim enzimlerini duodenum lümenine salgılar. Endokrin pankreas, başta glukoz metabolizmasını düzenleyenler olmak üzere, birçok hormonu sistemik dolaşıma salgılar. Pankreasın yaklaşık %80'lik kısmı ekzokrin işlevi yerine getirmektedir. Pankreasın asiner hücreleri, sindirim enzimlerini salgılayan asinüs ve lobülleri oluşturur. Bu hücreler ayrıca, sindirim enzimlerinin salınımını düzenleyen sekretin ve kolesistokinin gibi nöropeptitler için reseptörler içerir. Endokrin pankreas ise Langerhans adacıklarından oluşur ve insülin, glukagon ve pankreatik polipeptid gibi hormonları sentezler. Pankreas, büyük bir organ olup, günde 3000 cc'ye kadar izoozmotik alkalen sıvı salgılayabilmektedir (15). Pankreasta 4 tip endokrin hücre vardır: A hücreleri glukagon üretir, B hücreleri insülin üretir, D hücreleri somatostatin üretir ve F hücreleri pankreatik polipeptit üretir. Stellat hücreler, pankreas içindeki epitel yapılarının doğrudan oluşumudur. Kronik pankreatit (KP) gibi durumlarda, bu hücreler inflamasyonu ve fibrozu teşvik eder (16, 17).

2.2. AKUT PANKREATİT

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AP, karın ağrısı ve yüksek pankreas enzim seviyeleri ile kendini gösteren pankreasın akut inflamatuvar bir hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastaneye yatışların üçüncü en yaygın gastrointestinal nedeni olarak kaydedilmektedir (1). Bu hastalık, farklı nedenlerden kaynaklanabilir. Safra kesesi taşları ve alkol tüketimi, bu hastaların büyük bir kısmını oluşturur ve toplam vakaların yaklaşık üçte ikisini kapsar.

AP'nin yıllık görülme sıklığı, 100.000 kişiye 4,9 ile 35 arasında değişen oranlarla bildirilmiştir (2, 3). Obezite oranlarındaki artış ve safra taşı insidansının yüksekliği nedeniyle AP vakalarının küresel olarak arttığı gözlemlenmektedir (4). Sigara içmenin, henüz tam olarak anlaşılmayan bazı mekanizmalarla NBAP riskini artırdığı ve alkolün pankreas üzerindeki olumsuz etkilerini daha da güçlendirdiği bilinmektedir (5-10).

AP hastalarında mortalite oranları, genellikle ilk iki hafta içinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve organ yetmezliği ile ilişkilidir. Ancak bu süreçten sonra, sepsis ve buna bağlı komplikasyonlar mortaliteyi artırmaktadır (11,

12). Yapılan bir incelemede, genel mortalite oranı yaklaşık %5 bulunmuşken, interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatitli hastalarda bu oran sırasıyla %3 ve %17 olarak rapor edilmiştir (13). Bununla birlikte, uzmanlaşmış sağlık merkezlerinde nekrotizan pankreatit vakalarında ölüm oranlarının daha düşük olduğu, %6 ile %9 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (11, 14).

2.2.2. Tanısı ve Sınıflaması

Akut başlangıçlı, sırta vuran şiddetli epigastrik ağrı ve palpasyonda epigastrik hassasiyet saptanan bir hastada AP tanısı akla gelmelidir. Ağrı sıklıkla yemeklerden sonra başlar, öne eğilmekle artar, şiddetli ve devamlı niteliktedir. Hastaların çoğunda ağrıya bulantı ve kusma eşlik eder (18). AP tanısı; sırta yayılan veya yayılmayan şiddetli üst karın ağrısı, üst sınırın en az 3 katı amilaz veya lipaz yükselmesi ve abdominal görüntülemeye (bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya transabdominal ultrasonografi (USG)) karakteristik pankreatit görüntüsü kriterlerinden en az ikisinin mevcut olması ile konulur (19, 20).

Morfolojiye göre, revize edilmiş Atlanta sınıflandırma sistemi AP'yi iki geniş kategoriye ayırır (Tablo 1) (21, 22):

- Pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut iltihabı ile karakterize, ancak tanınabilir doku nekrozu olmayan interstisyel ödemli AP

- Pankreas parankimal nekrozu ve/veya peripankreatik nekroz ile ilişkili inflamasyon ile karakterize nekrotizan AP

Ciddiyetine göre, AP aşağıdakilere ayrılır:

- Organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonların olmaması ile karakterize hafif AP

- Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve/veya kalıcı organ yetmezliği olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyonlar (>48 saat) ile karakterize orta derecede şiddetli AP

- Bir veya birden fazla organı içerebilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli AP

Diğer skorlama sistemleri arasında Ranson Kriterleri, APACHE II Skoru (Acute Physiology And Chronic Health Examination), SIRS, BİSAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis), HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), Imrie's skor (modifie Glasgow II skorlaması), Organ yetmezliği bazlı skor, BT şiddet indeksi (Balthazar Skoru) bulunmaktadır (23).

Tablo 1. Akut pankreatitin morfolojik özelliklerinin gözden geçirilmiş tanımları (21, 22)

1.İnterstiyel ödemli pankreatit Pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyondur; tanımlanabilir doku nekrozu bulunmaz. Kontrastlı BT kriterleri: • İntravenöz (İV) kontrast madde ile pankreas parankiminde kontrast tutulumu izlenir. • Peripankreatik nekroz bulgusu yoktur.
2. Nekrotizan pankreatit Pankreas parankimi nekrozu ve/veya peripankreatik nekroz ile ilişkili inflamasyondur. Kontrastlı BT kriterleri: • İV kontrast madde ile pankreas parankiminde kontrast tutulum izlenmemesi ve/veya • Peripankreatik nekroz bulgularının varlığı (aşağıda açıklanan akut peripankreatik sıvı koleksiyonu ve duvarla çevrili nekroz ile ilişkilidir).
3. Akut peripankreatik sıvı toplanması (APFC) İnterstiyel ödemli pankreatit ile ilişkili olup, peripankreatik nekroz içermeyen sıvı birikimidir. Bu terim, interstiyel ödemli pankreatitin başlangıcından itibaren ilk dört hafta içinde izlenen peripankreatik sıvı alanları için kullanılır ve psödokist özellikleri taşımaz. Kontrastlı BT kriterleri: • İnterstiyel ödemli pankreatit ile birlikte izlenir. • Homojen sıvı yoğunluğunda koleksiyon mevcuttur. • Normal peripankreatik fasyal planlar ile sınırlıdır. • Koleksiyonu çevreleyen belirgin bir duvar yoktur. • Pankreasa komşudur (pankreas içine uzanım göstermez).
4. Pankreas psödokisti Genellikle pankreas dışında yer alan, iyi sınırlı inflamatuvar bir duvarla çevrili, sıvı içerikli bir koleksiyondur; nekroz yoktur ya da çok azdır. Bu oluşum, genellikle interstiyel ödemli pankreatit başlangıcından en az dört hafta sonra olgunlaşır. Kontrastlı BT kriterleri: • İyi sınırlı, genellikle yuvarlak veya oval şekildedir. • Homojen sıvı yoğunluğu içerir. • Sıvı dışı bileşen içermez. • Belirgin bir duvarla (tamamen kapsüllenmiş) çevrilidir. • Olgunlaşma için genellikle AP başlangıcından sonra dört hafta gereklidir; interstiyel ödemli pankreatit sonrası gelişir.
5. Akut nekrotik koleksiyon (ANC) Nekrotizan pankreatit ile ilişkili, sıvı ve nekroz içeren değişken miktarlarda materyal içeren koleksiyondur. Nekroz, pankreas parankimini ve/veya peripankreatik dokuları tutabilir. Kontrastlı BT kriterleri: • Sadece akut nekrotizan pankreatit durumunda ortaya çıkar. • Farklı bölgelerde değişken yoğunlukta, heterojen ve sıvı olmayan yapılar izlenir (bazıları hastalığın erken evrelerinde homojen görünebilir). • Koleksiyonu sınırlayan belirgin bir duvar yapısı mevcut değildir. • Yerleşim: İntrapankreatik ve/veya ekstrapankreatik olabilir.
6. Duvarla çevrili nekroz (WON) Pankreas ve/veya peripankreatik nekrozun olgunlaşmış, kapsüllenmiş formudur; iyi tanımlanmış inflamatuvar bir duvarla çevrilidir. WON genellikle nekrotizan pankreatit başlangıcından sonraki dördüncü haftadan sonra gelişir. Kontrastlı BT kriterleri: • Sıvı ve sıvı dışı bileşenlerden oluşan, değişken derecelerde bölmeli (loküle) ve heterojen yapıda koleksiyon (bazıları homojen görünebilir). • Tam kapsüllenmiş, iyi tanımlı bir duvar içerir. • Yerleşim: İntrapankreatik ve/veya ekstrapankreatik olabilir. • Olgunlaşma için genellikle akut nekrotizan pankreatitten sonraki dört hafta gereklidir.

2.2.3. Etiyolojisi

AP insidansı ve etiolojisi ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar gösterse de BAP ve AAP sıklıkla ilk iki sırayı oluşturan (%60-80) etiyolojik faktörlerdir (24). BAP risk faktörleri, safra taşı oluşumuna yol açan risk faktörleriyle benzerdir. Bunlar arasında kadın cinsiyet, hızlı kilo kaybı, gebelik, ileri yaş (>60yaş), hiperlipidemi tedavisi, diyabetes mellitus (DM), koledoka geçiş ihtimalinin daha fazla olmasından dolayı <5mm safra taşları yer alır. Tablo 2’de AP etiolojisi özetlenmiştir (25).

Tablo 2. Akut Pankreatit Etiyolojisi

Mekanik Nedenler	Safra taşları, safra çamuru, askariasis, periampuller divertikül, pankreatik veya periampuller bölge malignitesi, ampuller stenoz, duodenal striktür, oddi sfinkter disfonksiyonu
Toksik Nedenler	Etanol, metanol, organofosfat intoksikasyonu, akrep ve yılan zehiri
İlaçlar	Didanozin, pentamidin, metronidazol, tetrasiklin, furosemid, asparaginaz, salisilatlar, kalsiyum, östrojen, sulindak, valproik asit, azatioprin, furosemid, tiazidler, L-asparaginaz ,5-ASA, kortikosteroidler, metildopa
Enfeksiyon Nedenler	Virüsler: kabakulak, Sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü, Hepatit B virüsü (HBV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Herpes simpleks virüsü (HSV), Cocksackievirüs, Varisella zoster virüsü (VZV) Bakteriler: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella Mantarlar: Aspergillus Parazitler: Toxoplazma, Cryptosporidium, Ascaris
Travma	Künt veya delici batin yaralanmaları, cerrahi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP)
Konjenital Nedenler	Pankreas divisium, koledokosel tip V
Vasküler Nedenler	İskemi, ateroembolizm, poliartreitis nodoza (PAN), sistemik lupus eritematozus (SLE), vaskülit
Genetik Nedenler	Serin proteaz 1 (PRSS1), Kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR), serin proteaz inhibitör kazal tip-1 (SPINK1) gen mutasyonları
Metabolik Nedenler	Hiperlipidemi (Tip 1, 2, 5), hiperkalsemi
Otoimmün Nedenler	Artmış serum IgG4 düzeyi ilişkili
Diğer Nedenler	Gebelik, renal transplantasyon, alfa-1 antitripsin eksikliği, idiopatik

2.2.3.1. Safra Taşları

Safra kesesi taşları (mikrolitiazis dahil), AP’nin en yaygın nedenidir ve vakaların yüzde 40 ila 70’ini oluşturur (4, 5, 26). Bununla birlikte, safra kesesi taşı olan

hastaların sadece yüzde 3 ila 7'sinde pankreatit gelişir (7, 8). Safra kesesi taşına sahip bireylerde AP gelişme olasılığı erkeklerde daha yüksektir; ancak, BAP görülme sıklığı, kadınlarda safra taşı yaygınlığının daha fazla olması nedeniyle kadınlarda daha fazladır (8). Mikrolitiazis pankreatit riskini artırdığı tespit edilmiştir (27). Bir araştırmada, çapı 5 mm'den küçük olan taşların kistik kanaldan geçerek ampullada tıkanıklığa yol açma ihtimalinin, daha büyük taşlara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. BAP'nin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda iki farklı mekanizma öne sürülmüştür (28, 29):

- Safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici olarak tıkanmasına bağlı olarak safranin pankreatik kanala geri akışı
- Taşlara sekonder ampulla tıkanıklığı veya taşın geçişinden kaynaklanan ödem

2.2.3.2. Alkol

Alkol, ABD'deki AP vakalarının yaklaşık yüzde 25 ila 35'inden sorumludur (30). Alkolün, pankreas asiner hücrelerinde sindirim ve lizozomal enzimlerin sentezini artırarak AP'ye neden olduğu düşünülen enzimlerin aşırı üretimini tetiklemesi veya asiner hücrelerin kolesistokinine (CCK) karşı aşırı duyarlılığını artırması yoluyla etkili olduğu öne sürülmektedir (31, 32). Ancak alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda pankreas hasarının kesin mekanizması ile pankreatit gelişimini etkileyen genetik ve çevresel faktörler hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastaların yalnızca küçük bir kısmında pankreatit gelişmesinin nedeni ise belirsizliğini korumaktadır. AAP'nin yalnızca uzun süreli alkol kullanımı sonrasında geliştiği ve alkol alışkanlığı olmayan bireylerde tek seferlik aşırı alkol tüketimiyle ortaya çıkmadığı konusu halen netlik kazanmamıştır. Ancak, bu durumu açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (33).

- Asiner hücrelerin CCK tarafından indüklenen erken zimogen aktivasyonuna duyarlılığının artması
- CCK'nin transkripsiyon faktörleri (nükleer faktör-kB (NF-kB) ve aktivatör protein-1) üzerindeki etkisinin güçlendirilmesi
- Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitlerin üretilmesi
- Pankreasın coxsackie virus B3'ün toksik etkilerine karşı duyarlılığının artması

- Asetaldehit ve oksidatif stres yoluyla pankreatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve ardından kollajen ve diğer matriks proteinlerinin üretiminin artması

Sigara kullanımının, hem tek başına hem de alkol ile birlikte AP ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir (34). Araştırmalar, tütün kullanımının AP ve KP riskini artırdığını ve sigara tüketimi ile pankreatit riski arasında bir doz-cevap ilişkisi olduğunu göstermektedir. Pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonu, nörohormonal, yıldız hücre ve duktal sistem bütünlüğü sigara dumanının farklı metabolitlerinden etkilenebilir (35).

2.2.3.3. Hipertrigliseridemi

Serum trigliserid seviyelerinin 1000 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerine çıkması AP ataklarını tetikleyebilir; ancak daha düşük seviyelerin de hastalığın şiddetini artırabileceği bilinmektedir (36, 37). Hipertrigliseridemi, AP vakalarının %1 ila %14'ünden sorumludur (38, 39). Lipoprotein metabolizmasının hem genetik (primer) hem de kazanılmış (sekonder) bozuklukları, hipertrigliseridemi kaynaklı pankreatit ile ilişkilidir. Kazanılmış hipertrigliseridemi nedenleri arasında obezite, diyabet, hipotiroidi, gebelik ve bazı ilaçlar (örneğin östrojen veya tamoksifen tedavisi, beta blokerler) yer alır. Ayrıca, trigliserid seviyelerinin AP atakları sırasında geçici olarak yükselebileceği ve bu artışın neden değil, atağın bir sonucu olabileceği de dikkate alınmalıdır.

2.2.3.4. Post-Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)

ERCP'ye bağlı en yaygın yan etki AP'dir. AP, tanısal ERCP uygulanan hastaların yaklaşık %3'ünde, terapötik ERCP yapılan hastaların %5'inde ve Oddi sfinkteri manometrik incelemelerinden geçen hastaların yaklaşık %25'inde görülmektedir (40). ERCP sonrası pankreatit gelişimi, işlem sırasında meydana gelen periampuller inflamasyonun, ana pankreatik kanaldaki basıncı artırmasıyla ilişkilendirilmiştir (41). İşlem sonrası pankreatit riskini artıran çeşitli faktörler; operatöre, hastaya ve uygulanan prosedüre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

ERCP Sonrası Prosedüre Bağlı Risk Faktörleri (42):

- Safra kanalına yapılan zorlayıcı kanülasyon
- Ana pankreatik kanala defalarca kılavuz tel ile giriş yapılması

- Ana pankreatik kanala birden fazla kontrast madde veya farklı sıvıların enjekte edilmesi
- Sağlam biliyer sfinkterin balon dilatasyonu
- Pankreas sfinkterotomisi yapılması
- Endoskopik snare kullanılarak papillektomi uygulanması
- Ön kesi yapılması

ERCP Sonrası Hastaya Bağlı Risk Faktörleri (43):

- Genç yaş (<55 yaş)
- Kadın cinsiyet
- ERCP ya da başka bir nedenle daha önce pankreatit geçirmiş olmak
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu bulunması

2.2.3.5. Genetik Faktörler

Genetik yatkınlığı olan hastalar, genellikle tekrarlayan AP atakları veya etiyolojisi bilinmeyen çocukluk çağı pankreatiti ile başvurabilir ve zamanla KP'ye ilerleyebilir. Özellikle daha genç hastalarda (35 yaş altı), "idiopatik" pankreatit vakalarının büyük çoğunluğunun genetik bir risk faktörü taşıdığı düşünülmektedir.

PRSS1 genindeki kazanılmış işlev kazandırıcı mutasyonlar, otozomal dominant; CFTR genindeki mutasyonlar ise otozomal resesif kalıtımla geçen pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, düşük penetranslı SPINK1 mutasyonlarının da pankreatit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, hastalığın modifiye edici faktörleri olarak rol oynayabilir ve diğer genetik ya da çevresel faktörlere bağlı olarak pankreatit gelişim eşiğini düşürebilir. CFTR genindeki mutasyonlar ise, kistik fibrozis ile ilişkili klinik belirtiler bulunsun ya da bulunmasın, pankreatit gelişimine neden olabilir (44).

2.2.3.6. İlaçlar

İlaçlara bağlı pankreatit nadirdir (%5'ten az)(45-48). Yayınlanan çoğu kanıt vaka raporlarına dayandığı için, ilaçların AP gelişimine neden olduğu düşünülmeden önce diğer olası nedenlerin dışlanması büyük önem taşır (49). İlaç kaynaklı pankreatitin prognozu genellikle mükemmeldir ve mortalitesi düşüktür (50, 51). İlaçların pankreatit gelişimine yol açma mekanizmaları arasında; immünolojik reaksiyonlar (örneğin 6-merkaptopürin, aminosalisilatlar, sülfonamidler), doğrudan toksik etkiler (diüretikler, sülfonamidler), toksik metabolit birikimi (valproik asit,

pentamidin, tetrasiklin), asiner hücrelerin aşırı uyarılması (Glucagon-like peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri), iskemi (diüretikler, azatioprin), intravasküler tromboz (östrojen) ve pankreas sıvısının viskozitesinin artış (diüretikler ve steroidler) yer almaktadır (52, 53). İlaç kaynaklı pankreatitler; bildirilen vaka sayısı, tutarlı bir latent dönemin varlığı (ilacın başlanmasından pankreatit gelişimine kadar geçen süre) ve ilacın yeniden kullanımıyla reaksiyon oluşup oluşmamasına göre sınıf I-IV arasında sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Sınıf I ve II ilaçlar, AP geliştirme riski en yüksek olan ilaçlar olarak öne çıkmaktadır (Tablo 4) (54).

Tablo 3. İlaç kaynaklı akut pankreatit sınıflandırma sistemi

Sınıf Ia	En az bir vaka, pozitif yeniden uygulama ile bildirilmiştir. Alkol, hipertrigliseridemi, safra taşları ve diğer ilaçlar gibi tüm olası nedenler dışlanmıştır.
Sınıf Ib	En az bir vaka, pozitif yeniden uygulama ile bildirilmiştir; ancak alkol, hipertrigliseridemi, safra taşları veya diğer ilaçlar gibi diğer olası nedenler dışlanmamıştır.
Sınıf II	Literatürde en az dört vaka raporu mevcuttur ve bu vakaların %75'inden fazlasında tutarlı bir latent dönem (ilaç kullanımı ile pankreatit gelişimi arasında benzer süre) gözlenmiştir.
Sınıf III	Literatürde en az iki vaka raporu mevcuttur; ancak vakalar arasında tutarlı bir latent dönem yoktur ve yeniden uygulama yapılmamıştır.
Sınıf IV	Yukarıdaki kriterleri karşılamayan ilaçlardır. Genellikle yalnızca bir vaka raporuna dayanmaktadır ve yeniden uygulama yapılmamıştır.

Tablo 4. İlaç sınıflaması

Sınıf Ia	Sınıf Ib	Sınıf II	Sınıf III	Sınıf IV
Alfa-metildopa Kodein Arabinoside Dapson Enalapril Furosemid İzoniazid Metronidazol Metronidazol Pravastatin Prokainamid Tetrasiklin Valproik asit Simvastatin	All-trans retinoik asit Amiodaron Azatioprin Dekzametazon İfosfamid Lamivudin Metimazol Omeprazol Trimetoprim sülfametoksazol	Asetaminofen Klortiazid Klozapin Eritromisin Östrojen L-asparaginaz Propofol Tamoksifen	Alendronat Atorvastatin Karbamazepin Kaptopril Seftriakson Simetidin Klaritromisin Siklosporin Altın İrbesartan Lisinopril Metformin Naproksen Paklitaksel Prednizolon	Adrenokortikotropik hormon Ampisilin Betametazon Kapesitabin Cisplatin Kolşisin Siklofosfamid Diklofenak Doksorubisin 5-Fluorourasil Ketoprofen Lovastatin Oktreotid Penisilin Rampril Rosuvastatin Takrolimus

2.2.3.7. Pankreatik Kanal Yaralanması

Künt veya delici travmalar pankreasa zarar verebilir, ancak pankreasın retroperitoneal bölgede yer alması nedeniyle bu tür yaralanmalar nadiren görülür (55, 56). Travmanın etkisi, hafif bir zedelenmeden, omurganın geçtiği bölgede pankreasın ezilmesine veya tamamen ayrılmasına kadar değişebilir. Pankreas hasarı, kanalın akut şekilde yırtılmasına ve pankreatik sıvı birikimine yol açabilir. Pankreas kanalındaki yaralanmaların iyileşmesi sırasında skar dokusu ve kanal darlıkları oluşabilir. Bu durum, darlığın altındaki pankreas dokusunda tıkanma kaynaklı pankreatit gelişimine neden olabilir.

2.2.3.8. Biliyer Obstruksiyon

Ampullanın tıkanıklığına bağlı pankreatit gelişimiyle ilişkilendirilen durumlar arasında; safra yolu askariazisi, periampuller divertiküller ve pankreas ya da periampuller bölgedeki tümörler yer almaktadır (57-59). Otoimmün pankreatit (tip I ve tip II), AP'nin nadir görülen nedenlerinden biridir. Bu durum genellikle kilo kaybı, sarılık ve görüntüleme yöntemlerinde pankreasın büyümesi ile ortaya çıkarak tümör benzeri bir klinik tablo oluşturabilir. Çok nadir olarak, çölyak hastalığına bağlı duodenum iltihabı ve papilla darlığı da tekrarlayan AP ataklarına neden olabilir (60).

2.2.3.9. Safra Çamuru ve Mikrolitiazis

Safra çamuru bulunan hastaların safra örneklerinin mikroskopik analizi genellikle kolesterol monohidrat kristalleri veya kalsiyum bilirubinat granülleri gösterir (61). Safra çamuru; uzun süreli açlık, distal safra yolu obstruksiyonu veya total parenteral beslenme (TPN) uygulanan hastalarda yaygın olarak görülür. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak etiyolojisi açıklanamayan AP olgularının %20 ila %40'ında safra çamuruna rastlanmaktadır. Başka bir nedenin saptanamadığı durumlarda, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme saptanan olgularda safra çamuru göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2.3.10. Hiperkalsemi

Herhangi bir nedenle ortaya çıkan hiperkalsemi AP'ye yol açabilir ancak görülme sıklığı düşüktür (62, 63). Öne sürülen mekanizmalar arasında; kalsiyumun pankreas kanalında birikmesi ve pankreas parankiminde tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive edilmesi yer almaktadır (62-65). Kronik hiperkalsemili hastalarda

pankreatit insidansının düşük olması, AP gelişiminde kalsiyumdaki ani artışın etkili olduğunu düşündürmektedir (66). Örneğin, deneysel bir modelde sıçanlara akut kalsiyum infüzyonlarının, hiperamilazemiye ve AP için tipik olan doz bağımlı morfolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (65).

2.2.3.11. İskemi ve Vaskülitler

Pankreas iskemisi, klinik olarak anlamlı pankreatitin nadir görülen nedenlerinden biridir. İskemik pankreatite yol açan durumlar arasında; SLE ve PAN gibi vaskülitler, aterom embolisi, operasyon sırasında gelişen hipotansiyon ve hemorajik şok yer almaktadır. Ayrıca, preoperatif böbrek yetmezliği, postoperatif hipotansiyon ve intraoperatif kalsiyum klorür uygulanması, pankreatit gelişiminde önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (67-71). İskemik pankreatit genellikle hafif seyreitse de nadiren ölümcül nekrotizan pankreatit gelişimi mümkündür. Örneğin, kardiyak cerrahi geçiren 300 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %27'sinde (n=81) hiperamilazemi saptanmış, üç hastada ise nekrotizan pankreatit görülmüştür (68).

2.2.3.12. Enfeksiyonlar ve Toksinler

AP ile ilişkili enfeksiyon nedenleri Tablo 5'de özetlenmiştir (72, 73).

Tablo 5. AP ile İlişkili Enfeksiyöz Nedenler

Bakteriyel nedenler	Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella
Viral nedenler	Kabakulak, coxsackievirüs, HBV, CMV, HSV, HIV, VZV, koronavirüs
Fungal nedenler	Aspergillus
Paraziter nedenler	Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris

Enfeksiyöz nedenlerin AP'ye yol açma sıklığına dair sınırlı veri bulunmaktadır. Örneğin, HIV pozitif olan hastanede yatan 939 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %4,7'sinde AP geliştiği görülmüştür (74). AP, primer HIV enfeksiyonunun bir parçası olarak ortaya çıkabilmekle birlikte, virüsün tedavisinde kullanılan ilaçlara veya fırsatçı enfeksiyonlara ya da bu enfeksiyonların tedavisine bağlı olarak gelişmektedir (72, 74, 75). Enfeksiyöz ajanın neden olduğu karakteristik bir sendrom ise yalnızca bireylerin %70'inde görülür (73).

Ayrıca, bazı örümceklerin ve sürüngenlerin (kahverengi keşiş örümceği, bazı akrepler ve Gila canavarı kertenkelesi) zehrinin, kolinerjik uyarı nedeniyle AP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.2.3.13. Anatomik veya Fizyolojik Pankreas Anomalileri

Safra yolları kistleri, pankreatik kanal sisteminde basınç artışı ve tıkanıklığa yol açmaları ya da uzun ortak kanal içeren anormal pankreatikobiliyer birleşim nedeniyle AP riskini artırabilir. Pankreatikobiliyer birleşim anomalileri, büyük juxta-ampullar divertiküller ve annüler pankreas gibi diğer anatomik anomalilerde, ampulla seviyesinde mekanik obstruksiyon nedeniyle AP ile ilişkilendirilmiştir.

Oddi sfinkteri disfonksiyonu, Oddi sfinkter manometrisi kullanılarak teşhis edilen, AP'nin tartışmalı ve nadir nedenlerinden biridir. Pankreas divisumu da AP'nin nadir ve tartışmalı nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2.2.3.14. İdiyopatik

AP'li hastalarının %25 ila %30'unda, öykü, laboratuvar testleri ve hepatobiliyer USG ile belirgin bir etiyolojik neden saptanamaz. Özellikle tekrarlayan pankreatit vakalarında manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik ultrasonografi (EUS), ERCP, Oddi sfinkter manometrisi gibi ileri tetkiklerin sonrasında vakaların %15 ila %25'i idiyopatik pankreatit olarak değerlendirilir.

2.1.4. Akut Pankreatit Patogenezi ve Patofizyolojisi

AP klinik olarak karın ağrısı ve kandaki yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın yaygın bir inflamatuvar durumudur (1, 2). Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da patogeneizde rol alan temel mekanizma; pankreasın asiner hücrelerinde, pankreatik kanallarda ve interstisyel bölgede normalde inaktif olarak bulunan zimojenlerin erken aktivasyonu ile başlayan ve pankreas dokusunun otodijesyonu ile sonuçlanan patolojik süreç olduğu belirtilmektedir.

Patogenezi anlamak için birçok hayvan deneyleri yapılmıştır. İnsanlar ile aralarında farklılıklar mevcuttu. Farklılıklara rağmen, mevcut veriler pankreatit geliştiğinde, tetikleyici faktör ya da başlangıç mekanizmasından bağımsız olarak benzer bir olaylar dizisinin meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Hayvan çalışmaları, bu kaskatın ancak tedavinin profilaktik olarak ya da tetikleyici olaydan

sonraki ilk birkaç saat içinde başlatılması durumunda başarıyla durdurulabildiğini göstermiştir (76, 77).

AP'yi tetikleyebilecek birçok durum olmasına rağmen, bu predispozan faktörlere sahip hastaların yalnızca küçük bir kısmı hastalığı geliştirir. Safra taşına sahip hastaların yalnızca %3 ila %7'sinde (7), alkol kullanım bozukluğu olan hastaların %10'undan azında (78) ve hiperkalsemili hastaların çok azında pankreatit görülür (66).

AAP'nin yalnızca uzun süreli alkol kullanımı sonrasında geliştiği ve alkol alışkanlığı olmayan bireylerde tek seferlik aşırı alkol tüketimiyle ortaya çıkmadığı konusu halen netlik kazanmamıştır. Ancak, bu durumu açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (33).

- CCK tarafından indüklenen erken zimojen aktivasyonuna duyarlı hale gelmesi
- CCK'nin transkripsiyon faktörleri (NF-kB ve aktivasyon proteini-1) üzerindeki etkisinin güçlendirilmesi
- Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitlerin üretilmesi
- Pankreasın Coxsackie virüsü B3'ün toksik etkilerine duyarlı hale gelmesi
- Asetaldehit ve oksidatif stres ile pankreatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve ardından kolajen ve diğer matris proteinlerinin üretiminin artması

Birçok epidemiyolojik çalışma, sigara kullanımının AP ile olan ilişkisini net bir şekilde göstermektedir. Sigara dumanındaki farklı metabolitler; pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını, nörohormonal, stellat hücre ve kanallar sisteminin bütünlüğünü etkileyebilir (35).

BAP patogeneğinde öne sürülen iki faktör ise; safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici tıkanması nedeniyle pankreatik kanala safra reflüsü (29) ve bir taşın geçişi sonucu oluşan ödem veya ampullada tıkanıklıktır (28).

Kalıtsal pankreatit hastalarında görülen AP ataklarının patogenezi, pankreas içinde erken zimojen aktivasyonuna yol açan genetik mutasyonlara bağlanmıştır. CFTR mutasyonlarının AP'deki patogenezi net değildir. Olası bir mekanizma, bu mutasyonların daha viskoz ve asidik özellikte pankreatik sıvı üretimine neden olarak kanal tıkanıklığına veya değişmiş asiner hücre fonksiyonuna (örneğin, hücre içi pH düşüşü ve anormal membran geri dönüşümü ya da taşınması) yol açmasıdır. CFTR geninin en az bir alelinde mutasyon, nedeni bilinmeyen kronik ve tekrarlayan AP hastalarının yaklaşık %2 ila %37'sinde gösterilmiştir (79-83). CFTR geninin bilinen 850'den fazla mutasyonu vardır.

AP'nin erken evrelerinde, pankreas enzimlerinin salgılanmasının engellenmesi ancak sentezinin devam etmesi en erken olaylardan biridir (84). AP'nin başlamasında merkezi bir rol oynayan olay, proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonudur. Bu durum, pankreasın otodijestiyonuna yol açar.

- İlk olay: Pankreas içinde büyük miktarlarda aktif tripsin üretilmesidir. Lizozomal enzimler (örneğin, katepsin B) ve sindirim enzimleri (örneğin tripsinojen), hücre içindeki kararsız vakuollerde bir araya gelir. Katepsin B, tripsinojeni aktive ederek tripsine dönüştürür.
- Vakuol yırtılması: Aktif tripsin serbest bırakılır.
- Savunma mekanizmalarının yetersizliği: Pankreasın normal savunma mekanizmaları, serbest bırakılan tripsin miktarı karşısında yetersiz kalır. Tripsin, diğer enzimleri ve kaskadları aktive ederek pankreasın otodijestiyon döngüsünü başlatır. Bu süreç, hasarın pankreasın çevre dokularına yayılmasına neden olur.

Tripsinojenin erken aktivasyonu, yalnızca asiner hücre hasarına katkıda bulunur. Ancak, pankreas ve ekstrapankreatik (sistemik) inflamatuvar yanıtın NF-kB tarafından yönlendirildiği bilinmektedir (85). Patolojik kalsiyum sinyalizasyonu, lizozomların ve zimojenlerin kolokalizasyonu, hücresel ve hücre dışı pH değişiklikleri ve safra kanalı epitel hücrelerinin disfonksiyonu da AP patogenezinde rol oynamaktadır.

Pankreas enzimlerinin salınması vasküler endotel ve interstisyumun yanı sıra asiner hücrelere de zarar verir (86-88). Mikrosirkülasyondaki değişiklikler (örneğin, vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen doygunluğunda azalma) pankreatik yaralanmayı şiddetlendirebilir. Ayrıca, serbest radikallerin salınımı ve inflamatuvar sitokinler, daha fazla doku hasarına yol açabilir.

Enflamatuvar hücrelerin salınımı, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, tümör nekroz faktörü (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6) ve diğer zararlı moleküllerin artmasına yol açar. Bu maddeler pankreas mikro dolaşımını bozarak nekroza neden olabilir. Bu süreçler, pankreas hasarını hızlandıran bir döngü oluşturur. Ancak, pankreatit hastalarının %80'i sadece interstisyel pankreatit geçirir ve nekrotizan pankreatit gelişmez. Hasarı sınırlayan faktörler halen tam olarak anlaşılamamıştır.

Ciddi pankreas hasarı yaşayan bazı hastalarda ateş, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), plevral sıvı birikimi, böbrek yetmezliği, şok ve kalp kası fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. SIRS, büyük olasılıkla

inflamasyonlu pankreas dokusundan dolaşıma salınan aktif pankreas enzimleri (örneğin fosfolipaz, elastaz, tripsin) ve proinflamatuvar sitokinler (örneğin, TNF, trombosit aktive edici faktör) tarafından tetiklenir (89, 90). Metabolik problemler arasında düşük kalsiyum seviyesi, yüksek yağ seviyeleri, kan şekeri düzensizlikleri ve diyabetik ketoasidoz yer alır. Hipokalsemi, kalsiyumun yağ asitleri ile bağlanması, hormon dengesizlikleri (örneğin, paratiroid hormonu, kalsitonin) ve hücre içindeki kalsiyum hareketi gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilidir.

Sağlıklı bir insan bağırsağı, immünolojik, bakteriyel ve yapısal bileşenlerden oluşan karmaşık bir bariyer aracılığıyla bakterilerin dolaşıma geçmesini engeller. Ancak AP sırasında bu bariyer hasar görür ve bakteriler dokulara geçerek yerel veya sistemik enfeksiyonlara neden olabilir (91). Bu bariyer kaybı, büyük ölçüde pankreatite bağlı bağırsak kan akışındaki değişiklikler ve hipovolemi sonucu ortaya çıkan bağırsak iskemisiyle ilişkilendirilir (92). AP'de enfeksiyonların çoğu bağırsak kaynaklıdır ve genellikle enterik bakterilerden kaynaklanır. Bir köpek modelinde, bağırsaklarda bulunan genetik işaretli *Escherichia coli*, pankreas çevresindeki dokularda ve uzak organlarda tespit edilmiştir (93).

2.1.5. Anamnez

AP için en karakteristik olan semptom hastaların yaklaşık %95'inde bulunan karın ağrısıdır (94). AP'de karın ağrısı çoğunlukla üst abdomende, ani başlangıçlı, sırta doğru yayılım gösteren, hareketle artan ve öne doğru eğilmekle azalan şiddetli bir ağrıdır. Ağrı birkaç saat içinde artarak en yüksek seviyeye ulaşır ve saatlerce sürebilir. Göğüse, omuza ve batın alt kadrantlarına yayılım gösterebilir. Hastalar genellikle ajite, konfüze ve streslidir. Ağrıya bulantı, kusma ve oral alımda bozulma eşlik edebilir (95). Ağrının yeri ve şiddeti hastalığın şiddeti ile orantılı değildir (96). Ateş yüksekliği, şiddetli AP'li hastalarda saptanabilir. İlk haftadan sonra gelişen ateş şikayeti lokal veya sistemik komplikasyon ihtimalini düşündürür (97).

2.1.6. Fizik Muayene

AP'de fiziksel bulgular, hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterir. Hafif vakalarda, epigastrik bölgede hafif hassasiyet hissedilebilir. Ancak şiddetli vakalarda, bu hassasiyet daha belirgin hale gelebilir ve batın geneline yayılabilir. İnflamasyona sekonder gelişen ileus nedeniyle abdominal distansiyon ve bağırsak seslerinde hipoaktivite görülebilir. Koledokolitiazis veya pankreas başında ödem nedeniyle

oluşan obstrüksiyona bağlı olarak skleral ikterus gelişebilir. Şiddetli pankreatitte ateş, takipne, satürasyon düşüklüğü ve hipotansiyon gibi sistemik belirtiler görülebilir. AP hastalarının %3'ünde, periumblikal bölgede Cullen belirtisi, lateral bölgede Grey Turner belirtisi veya inguinal ligamentlerde Fox belirtisi olarak tanımlanan ekimozlar oluşabilir(98). Bu bulgular spesifik olmamakla birlikte, pankreas nekrozuna sekonder retroperitoneal kanamayı düşündürebilir (99). Bu belirtiler %37 oranında mortalite ile ilişkilidir.

Nadir durumlarda, subkutan nodüler yağ nekrozu veya pannikülit gelişebilir (100, 101). Bu lezyonlar genellikle distal ekstremitelerde görülen ağrılı, eritemli nodüllerdir; ancak başka bölgelerde de oluşabilir. Pannikülite, el ve ayak bileklerinde ortaya çıkan poliartrit eşlik ettiği durumlarda, pankreatit-panikülit-poliartrit sendromu (PPP Sendromu) gelişebilir. Retinada iskemik hasar sonrası, retina damarlarında aglütinasyona ve kompleman aktivasyonuna bağlı, geçici ya da kalıcı görme kaybına sebep olabilen Purtscher retinopatisi oluşabilir (96).

Ek olarak, pankreatitin altta yatan nedenine bağlı bulgular da görülebilir. Örneğin, AAP'de hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomlar ve kabakulak kaynaklı vakalarda parotis bezi şişliği görülebilir.

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AP seyrinin erken evrelerinde, pankreas sindirim enzimlerinin sentez-sekresyon dengesinde bir bozulma olur; sekresyon blokajı olmasına rağmen sentez devam eder. Sonuç olarak, sindirim enzimleri asiner hücrelerden bazolateral membrandan interstisyel boşluğa sızar ve daha sonra sistemik dolaşıma girer.

Serum amilaz, pankreastan ve ekstrapankreatik birçok dokudan salgılanmaktadır. Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükürük (s-tip) kökenli olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. Daha önceleri p-tip amilazın pankreasa özgün olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucunda p-tip amilazın aynı zamanda özofagus, mide, duodenum, meme, kolon, özofagus ve koriyoepitelyoma kanserlerinde de bulunduğu saptandı. S-tip amilaz ise organa özgün olmayıp tükürük bezlerinde, akciğerde, karaciğerde ve fallop tüplerinde saptandı. Bununla birlikte pankreatik dokularda dahi küçük bir miktarda (total amilaz aktivitesinin %2'lik kısmı) s-tip amilaz saptandı (102). AP'nin başlamasından sonraki 6 ila 12 saat içinde yükselir. Amilaz yaklaşık 10 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve komplike olmayan ataklarda üç ila beş gün içinde normale döner. Normalin üst sınırının üç katından fazla serum amilaz

yüksekliği, AP tanısı için %67 ila %83 duyarlılığa ve %85 ila %98 özgüllüğe sahiptir (9). Bununla birlikte, pankreas parankiminin amilaz üretim yetersizliği nedeniyle AAP'li hastaların yaklaşık %20'sinde; ayrıca trigliseritlerin amilaz testini etkilemesi nedeniyle hipertrigliseridemi ile ilişkili pankreatitli hastaların %50'sinde, serum amilaz düzeyinde normalin üç katından fazla yükselme görülmeyebilir. Serum amilazındaki yükselmeler AP için spesifik değildir ve diğer nedenler Tablo 6'da gösterilmiştir (39).

Tablo 6. Amilaz Yüksekliği Görülen Durumlar

Parotis Hastalıkları - Travma - Cerrahi - Radyasyon - Taşlar - Duktal obstrüksiyon	Jinekolojik Hastalıklar - Rüptüre ektopik gebelik - Over veya fallop kistleri - Pelvik inflamatuvar hastalık
Pankreas Hastalıkları - AP ve KP - ERCP sonrası - Pankreatit komplikasyonları - Duktal obstrüksiyon - Operasyon - Kistik fibrozis - Pankreas karsinomu - Travma	Diğer Durumlar - Böbrek yetmezliği - Alkolizm - Yanıklar - Tip-2 DM - Asidoz (ketotik ve nonketotik) - Gebelik - HIV - Serebral travma - Abdominal aort anevrizması - Anoreksiya nervoza - Bulimia nervoza - Post-operatif - İlaçlar - İdiopatik - Çift balonlu enteroskopi sonrası - Miyokard enfarktüsü - Koronavirüs
Gastrointestinal Hastalıklar - Perfore veya penetran peptik ülser - Perfore barsak - İntestinal obstrüksiyonu - Mezenterik enfarktüs - Apandisit - Kolesistit - Karaciğer hastalığı - Şiddetli gastroenterit - Çölyak hastalığı	

Serum lipaz, temel olarak pankreasın asiner hücrelerinde granüller halinde sentezlenip depolanır. İnsan vücudunda lingual, pankreatik, lipoprotein, bağırsak, mide ve hepatik lipaz gibi çeşitli lipaz türleri bulunur. Tüm lipazların aktivitesi safra asitleri tarafından baskılanır. Pankreatik lipazın etkinliği, kolipaz adı verilen ve trigliserit damlacıklarına bağlanmayı kolaylaştırarak safra tuzlarının inhibe edici etkisini engelleyen bir enzimin varlığına bağlıdır. Bu özelliğe dayanarak pankreatik lipazı ölçmeye yönelik testlerde genellikle safra asitleri ve kolipaz kullanılarak diğer

lipazlar inhibe edilir ve böylece pankreatik lipaza özgü bir analiz elde edilir. AP için yüzde 82 ila 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir (9). Serum lipaz, semptomların başlamasından sonraki 4-8 saat içinde yükselir, yaklaşık 24 saatte pik yapar ve 8-14 gün içinde normale döner. Serum lipaz ayrıca AAP'li hastalarda amilaz ile karşılaştırıldığında daha duyarlıdır. Lipaz yüksekliği görülen durumlar Tablo 7'de belirtilmiştir (1).

Tablo 7. Lipaz Yüksekliği Görülen Durumlar

-AP	-HIV enfeksiyonu
-KP	-HCV enfeksiyonu
-Renal yetmezlik	-Makrolipazemi
-Akut kolesistit	-ERCP sonrası
-İntestinal obstrüksiyon veya enfarktüs	-Travma
-Duodenal ülser	-Sarkoidoz
-Pankreas taşı	-Çölyak hastalığı
-Pankreas karsinomu	-İnflamatuvar barsak hastalığı
-Tip-2 DM	-İdiopatik
-Diyabetik ketoasidoz	-İlaçlar

Lipaz/amilaz oranının, AAP'de lipaz seviyesinin; BAP'de amilaz seviyesinin yüksek seyrettiği görülmesi üzerine, AAP ve NAAP ayırımında kullanılabilirliği açısından retrospektif bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar AAP ve NAAP olarak iki gruba ayrılmış. AAP grubunda lipaz/amilaz oranları 2,2 ile 14,8 arasında değişirken, NAAP grubunda bu oran 0,31 ile 1,93 arasında değiştiği bulunmuştur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,005$). Lipaz/amilaz oranının ≥ 2 olması alkolik etiyolojiyi; <2 olması ise non-alkolik etiyoloji kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. AAP'nin saptanmasında ≥ 2 'lik bir lipaz/amilaz oranının duyarlılığı %91, özgüllük %78 ve pozitif prediktif değer %85 idi (10). Devanath ve ark. yaptıkları bir çalışmada AP'li hastalar etiyolojiye (alkolik, biliyer ve diğer nedenler) ve BT şiddetine (hafif, orta ve ağır) göre gruplandırılmış. Lipaz/amilaz oranının >3 olarak alınması, AAP'yi diğer etiyolojilerden ayırt etmede yararlı olabileceğini ancak şiddeti tahmin etmede yararlı olmadığını bildirmişlerdir (103). Tenner ve ark. lipaz/amilaz oranının 5'ten büyük olduğu durumlar için %100 özgüllük ve %31 duyarlılık bildirmişlerdir (104). Ancak, King ve ark. yaptıkları retrospektif analizde, lipaz/amilaz oranının AAP'yi NAAP'den ayırt etmek için yeterli olmadığını bildirmişlerdir (105).

Aktif tripsin üretiminde kullanılan ve tripsinojenden ayrılan beş amino asitli bir peptit olan tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP) seviyesi, AP'de yükselir. Tripsinin aktivasyonu muhtemelen AP'nin patogenezinde erken bir olay olduğundan, TAP düzeyi hem AP'nin erken saptanmasında hem de hastalığın şiddetinin bir göstergesi olarak yararlı olabilir (89, 106-108). Ayrıca, erken evre AP'de idrar ve serum tripsinojen-2 seviyeleri de yükselir.

AP'de granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, bir dizi sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur. AP, C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF ve polimorfonükleer elastazındaki yükselmelerle ilişkilidir (3). İlk 48 saatte CRP düzeyinin 150 mg/L'nin üzerinde olması ciddi pankreatit ile ilişkilidir.

AP'li hastalarda, intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvazasyonu, lökositoz ve hemokonsantrasyon ile karakterize yüksek hematokrite, intravasküler volümde azalmaya bağlı hipovolemi ve buna sekonder akut böbrek yetmezliği olabilir. Hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler de ortaya çıkabilir.

2.1.8. Radyolojik Bulgular

AP tanı ve yönetiminde birçok görüntüleme yöntemi kullanılır. Bu görüntüleme yöntemleri arasında USG, BT, MRG, ERCP, MRCP ve EUS yer alır. AP tanı ve yönetiminde akciğer ya da karın grafileri gibi basit görüntülemelerden de yararlanılabilir.

Hafif şiddetli AP'lerde çoğu zaman direkt grafilerde patoloji saptanmaz. Bazı hastalarda batin grafisinde bazı bulgular saptanabilir. Özellikle pankreasa komşu ince bağırsak anslarında, lokal ileusa bağlı olarak 'sentinel loop' belirtisi gözlemlenebilir. Ayrıca, transvers kolon veya splenik fleksura düzeyinde oluşan spazma bağlı olarak transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinde azalma ya da tamamen kaybolma şeklinde kendini gösteren 'kolonik cut-off' belirtisi izlenebilir. Bunun yanı sıra, KP vakalarında, pankreas lojunda kalsifikasyonlar da batin grafisinde görülebilecek diğer önemli bulgulardandır. AP'li hastaların yaklaşık üçte birinde akciğer filminde hemidiyaframın yükselmesi, plevral efüzyonlar, bazal ateletazi, pulmoner infiltratlar veya ARDS gibi anormallikler saptanabilir (109).

USG, karın ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda, özellikle AP'den şüpheleniliyorsa, tercih edilmesi gereken ilk görüntüleme yöntemidir. USG; pankreas, safra kesesi taşları, biliyer sistem ve bölgesel komplikasyonlar hakkında değerli

bilgiler verir. AP tanısında USG'nin doğruluk oranı %75-85 arasında değişmektedir. AP'li hastalarda pankreas genellikle USG'de büyümüş ve hipoekoik bir görünümde izlenirken; peripankreatik sıvı ise anekoik koleksiyonlar şeklinde görülebilir. Ancak, AP'li hastaların yaklaşık %25-35'inde bağırsak gazı, ileusa bağlı olarak ortaya çıkar ve pankreas ya da safra kanallarının incelenmesini zorlaştırabilir (108).

BT, AP'li hastalarda pankreas parankimi ve olası komplikasyonların değerlendirilmesi açısından detaylı görüntüleme yapılmasını mümkün kılar. İV kontrastlı trifazik teknikle yapılması uygundur. Semptomların başlamasından üç veya daha fazla gün geçmişse, kontrastlı BT ile yapılan görüntüleme, pankreatik nekrozun ve lokal komplikasyonların varlığını ve derecesini güvenilir bir şekilde ortaya koyabilir. Ayrıca, bu yöntem hastalığın ciddiyetinin tahmin edilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Pankreas dokusunun nekrozu, İV kontrast uygulamasından sonra kontrast madde tutulumu olmaması olarak kabul edilmektedir. Kontrastlı abdominal BT taramasında bazen ortak bir safra kanalı taşı görüntülenebilir. Altta yatan pankreas kanseri olan hastalarda pankreatik kitle, intraduktal papiller müsinöz neoplazi veya kistik neoplazmi olan hastalarda pankreas kanalında yaygın genişleme veya kistik lezyon görülebilir (110).

MRG, eş zamanlı pankreas parankimi ve kanalını değerlendirmede kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. MRG, kontrastlı abdomen BT'ye kıyasla erken dönem AP tanısında daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve pankreatik ile safra kanallarını, ayrıca AP'nin komplikasyonlarını daha iyi görüntüleme imkânı sunar. Kullanılan kontrast maddenin daha az nefrotoksik olması, radyasyon riski olmaması, pankreatik kanalın ve safra kanalı patolojilerini göstermesi BT'ye olan üstünlükleridir. Ancak BT'ye göre daha uzun çekim süresi olması ve kritik hastalarda görüntülemenin daha zor olması dezavantajları arasındadır (110-112).

MRCP, radyasyon içermemesi ve tekrarlanabilirliği sayesinde MRG gibi güvenli bir yöntemdir ve özellikle gebelerde rahatlıkla kullanılabilir. Bu yöntem, ekstrahepatik biliyer sistem ve pankreas kanallarının noninvaziv bir şekilde incelenmesini sağlar. MRCP, BAP'lı hastalarda koledokolitiazisi %90 duyarlılık ve %95 özgüllükle tespit edebilmektedir (113). Sekretin MRCP, İV sekretin uygulandıktan gerçekleştirilen bir görüntüleme yöntemidir. Sekretin uygulamasının ardından artan pankreatik sıvı sekresyonu, pankreas kanalında 1 mm veya daha fazla geçici bir genişlemeye neden olur. Bu genişleme 5-10 dakikadan fazla devam ederse, bu durum ampullada dinamik bir tıkanıklık olduğunu gösterir ve bu tür hastalar

pankreatik sfinkterotomiden fayda görebilir. Duodenumun opaklaşması, salgılanan pankreas sıvısının hacmi hakkında bir fikir verebilir. Ayrıca, altta yatan hafif KP, belirgin yan dallar gösterilerek tespit edilebilir. Sekretin ile tetiklenen AP ise son derece nadir görülen bir olgudur.

ERCP, pankreatikobiliyer sistemin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Bu yöntem, çeşitli biliyer patolojilerin hem tanısında hem de tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktadır (86). Ancak, MRCP'nin daha yaygın kullanılmaya başlanmasıyla, invaziv bir yöntem olan ve komplikasyon riski taşıyan ERCP'nin tanısasal amaçla kullanımı azalmıştır. BAP'lı hastalarda ERCP ile sfinkterotomi ve taş çıkarılması etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Ayrıca, medikal tedaviye yanıt vermeyen BAP'lı hastalarda ilk 24 saat içinde yapılan erken ERCP'nin hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (114).

EUS, ileri evrede pankreas parankiminin değerlendirilmesi, oluşabilecek koleksiyonların türünün belirlenmesi, kitle-koleksiyon ayrımının yapılmasında ve ince iğne aspirasyonu gibi girişimsel işlemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pankreasın parankimi ve kanallarını görüntülemeye EUS, USG'ye kıyasla daha üstün bir yöntemdir (115). Ayrıca, biliyer mikrolitiazisin tespitinde yüksek çözünürlüklü görüntüler sunması sayesinde, hem safra kesesi hem de koledoka yakın komşuluk avantajıyla MRCP ve USG'ye karşı üstünlük sağlamaktadır (116).

2.1.9. Akut Pankreatit Şiddetinin Belirlenmesi

AP'li tüm hastaların yaklaşık %15-25'i orta derecede şiddetli veya şiddetli AP geliştirir. ABD'de 1988 ve 2003 yılları arasında yapılan büyük bir epidemiyolojik çalışmaya göre, AP'den ölüm oranı %12'den %2'ye düşmüştür (117). Ciddi hastalığı olan hastaların alt gruplarında mortalite oranları çok daha yüksek seyretmektedir. Bu nedenle, hastalığın şiddetini öngörebilme yetisi; morbidite ve mortalite riski yüksek olan bireylerin erken dönemde tanınmasına ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanmasına katkı sağlar. Hastalığın ciddiyetini değerlendirmek amacıyla; klinik bulgular, laboratuvar verileri ve görüntüleme yöntemlerine dayanan çeşitli skorum sistemleri geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1.9.1. Klinik Belirteçler

Yapılan birkaç çalışma sonucunda, yaşlılığın kötü prognozun belirleyicisi olduğu sonucuna varılmış, ancak yaş sınırı farklı raporlarda 55 ila 75 yıl arasında

değişmiştir (25, 118). Açıklayıcı bir çalışmada, 75 yaşından büyük hastaların; 35 yaş ve altındaki hastalara kıyasla iki hafta içindeki mortalitesi 15 kattan fazla ve 91 gün içinde mortalitesi 22 kattan fazla olmuştur (118). Hastanın cinsiyeti çoğu raporda sonucun belirleyicisi olarak anlamlı bulunmamıştır (25). Ancak, bazı raporlarda AAP'de artmış pankreas nekrozu riski ve artmış entübasyon ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir (51, 118, 119). Semptomların başlangıcı ile hastaneye yatış arasındaki sürenin 24 saatten az olması ve/veya rebound hassasiyeti ile karın sertliği bulunması, en az bir çalışmada pankreatit şiddetinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (120). Birçok çalışma, obezitenin (vücut kitle indeksi (VKİ)>30) şiddetli AP için bir risk faktörü olduğunu bulmuştur.

Erken ve kalıcı organ yetmezliği, uzamış hastane yatış süresi ve artmış mortalitenin güvenilir bir göstergesidir. Bir çalışmada, başvurudan sonraki 72 saat içinde gelişen organ yetmezliği, pankreas nekrozu varlığı ile değerlendirilmiş ve bu durum %42'lik bir mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir (121). Daha sonraki birkaç çalışma, organ yetmezliğinin evrimi ve klinik seyrinin, olumsuz sonuçların daha doğru bir göstergesi olarak tanımlanmış. Bir çalışmada, kalıcı ve kötüleşen organ yetmezliği (≥ 48 saat), sırasıyla %21 ve %55 mortalite oranları ile ilişkilendirilirken; kalıcı olmayan erken organ disfonksiyonu (< 48 saat) %0 mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir. Başka bir çalışmada, geçici organ yetmezliği %1,4 mortalite oranına sahipken, kalıcı organ yetmezliği %35 oranında mortalite ile ilişkilendirilmiştir (122). Kalıcı organ yetmezliği, genellikle şiddetli AP için güvenilir bir kriter olarak kabul edilir. Şiddetli AP ve enfekte pankreatik nekroz için kalıcı organ yetmezliği öngörülerine yönelik yapılan bir sistematik derlemede, kan üre azotu (BUN) seviyelerinin hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde kalıcı organ yetmezliğini öngörmede, prokalsitonin seviyelerinin ise enfekte pankreatik nekrozu öngörmede yararlı olduğu bulunmuştur. Ancak, ilk 48 saat içinde kalıcı organ yetmezliğini öngörebilecek bir gösterge bulunmamaktadır (123).

2.1.9.2. Laboratuvar ve Radyolojik Öngörücüler

AP, önemli üçüncü boşluk kayıplarına neden olur, bu da hemokonsantrasyon ve yüksek hematokrit ile sonuçlanır. Hematokriti AP şiddetinin bir belirleyicisi olarak değerlendiren çalışmalar değişken sonuçlar vermiştir (124-128). Tutarsızlıklar, kesme olarak seçilen değerlerdeki farklılıklar ve elde edildikleri zamandan kaynaklanıyor olabilir. Bu farklılıklara rağmen, başvuru sırasında ve ilk 24 saat içinde normal veya

düşük hematokritin genellikle daha hafif bir klinik seyir ile ilişkili olduğu görülmektedir. CRP, IL-1 ve IL-6'ya yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanıdır. İlk 48 saatte CRP düzeyinin 150 mg/L'nin üzerinde olması, şiddetli AP'yi ayırt etmek için %80 duyarlılık, %76 özgüllük, %67 pozitif öngörü değeri ve %86 negatif öngörü değerine sahiptir (129). CRP ölçümü uygun maliyetlidir, kolayca yapılabilir ve pankreatitin şiddetini tahmin etmekte kullanılabilir, özellikle 48. saat değerlendirmesi için önerilir. Büyük bir hasta grubunda BUN ölçümleri, AP'de mortaliteyi öngörmek için en güvenilir rutin laboratuvar testi olarak tanımlanmıştır (130). İlk 24 saat içinde BUN'daki her 5 mg/dL artış, mortalite riskini 2,2 kat artırır. Yatış sırasında $BUN \geq 20$ mg/dL, mortalite riskini 4,6 kat gibi önemli ölçüde artırır (131). Ayrıca, 24 saatteki herhangi bir BUN artışı da mortalite riskini 4,3 kat artırır. İlk 48 saatte serum kreatinin $>1,8$ mg/dL olması, pankreatik nekroz gelişimini %93 pozitif öngörü değeriyle tahmin eder (124). Normal kreatinin düzeyleri, pankreatik nekroz ihtimalinin düşük olduğunu gösterir ve ek görüntüleme ihtiyacını azaltabilir (132). Ancak, farklı çalışmalarda bu bulgunun tutarlılığı değişebilir. Ayrıca prokalsitonin, idrar TAP, amilaz, lipaz, interlökinler ve TNF-alfa gibi birçok belirteç incelenmiştir. Prokalsitonin, en hızlı akut faz reaktanıdır ve bir çalışmada %86 doğruluk oranıyla şiddetli AP'yi öngörmüştür. Avrupa'daki çok merkezli bir çalışmada, TAP'ın 24 saat içinde %58 duyarlılık ve %73 özgüllük sağladığı bulunmuştur (133). Özet olarak CRP, BUN ve kreatinin gibi belirteçler, AP şiddetini ve olası komplikasyonları öngörmede önemli rol oynar. Prokalsitonin ve TAP gibi diğer belirteçler umut vaat edici olsa da kullanımları henüz yaygın değildir. Bu göstergeler, özellikle erken dönemde tanı ve tedavi yönetimini optimize etmek için değerlendirilebilir.

İlk 24 saatte plevral efüzyon ve/veya pulmoner infiltratlar görülmesi, nekroz ve organ yetmezliği ile ilişkilendirilebilir (134). Şiddetli AP şüphesinde en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemi BT'dir (135). Kontrastlı BT pankreatik nekroz ve ekstrapankreatik inflamasyonu değerlendirmekte faydalıdır. Ödematöz ve nekrotizan pankreatiti ayırt eder. Nekroz teşhisinde USG'ye göre sensitivitesi daha yüksektir (%90 vs. %73). BT, özellikle klinik olarak kötüleşen veya APACHE II skoruna göre şiddetli AP'si olan hastalarda önerilir. İlk gün çekilen BT, diğer tanımlar düşünülmedikçe genellikle gerekli değildir, çünkü nekrozun gelişmesi zaman alır ve tedavi BT bulgularına göre değişmez. Perfüzyon BT erken dönemde pankreatik nekrozu tahmin edebilir. Daha az kontrast kullanır ve geri dönüşümlü-geri

dönüşümsüz doku iskemisini ayırt eder. Ayrıca, Subtraction BT erken dönem pankreatik nekrozun teşhisinde doğru bir yöntemdir. Daha az radyasyon içerir ve uygulanması daha kolaydır. MRG ve MRCP, AP teşhisi ve şiddetin değerlendirilmesi için giderek daha fazla kullanılmaktadır (136). MRG, BT kadar etkili, hatta daha iyi olabilir; nekrozun ve sıvı birikimlerinin kapsamını değerlendirmede etkilidir ve drenaj uygunluğunu BT'den daha iyi gösterir. MRCP pankreatik kanal yırtıklarını ve erken dönem komplikasyonları saptayabilir.

2.1.9.3. Akut Pankreatit Sınıflandırılması

1992 yılında düzenlenen Uluslararası AP Sempozyumu'nda AP için klinik temelli Atlanta sınıflandırması geliştirilmiştir. Atlanta sınıflamasına ilişkin bilgiler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Atlanta Sınıflaması (1992)

Hafif AP	1) Organ yetmezliği ve/veya lokal komplikasyon yokluğu 2) Minimal organ yetmezliği ve komplikasyonsuz iyileşme
Şiddetli AP	1) Lokalize komplikasyon ve/veya -Pankreatik nekroz -Pankreatik abse 2) Organ yetmezliği varlığı -Gastrointestinal kanama (>500cc/24h) -Sistolik kan basıncı ≤ 90 mmhg -Parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) $\leq \%60$ -Kreatinin ≥ 2 mg/dL

Sonraki yıllarda, lokalize komplikasyonların mortaliteyi artırdığına dair kesin bir kanıt bulunamaması ve organ yetmezliği süresine ilişkin net bir tanımlama yapılmaması, klasik sınıflamanın yetersiz kalmasına neden olmuştur. Ayrıca, tanısal görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve pankreatitin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, sınıflama üzerinde değişiklik yapılmasını zorunlu kılmıştır. 2012 yılında klinik ve radyolojik kriterlerin daha belirgin hale getirildiği Revize Atlanta Sınıflaması'nın oluşturulmasıyla sonuçlanmıştır. Revize Atlanta Sınıflaması'na ilişkin bilgiler Tablo 9'da verilmiştir. Revize Atlanta Sınıflaması'nda AP; hafif, orta ve şiddetli AP olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu yeni sınıflama ile lokal komplikasyonlar, organ yetmezliği ve nekroz daha net bir şekilde tanımlanarak tutarlı bir terminoloji sağlanması hedeflenmiştir (21).

Skorlama sisteminde organ yetmezliği, Modifiye Marshall skorlamasına göre değerlendirilir (Tablo 10). Bu sistem; solunum, kardiyovasküler ve renal sistem olmak

üzere üç ana organ sistemini kullanır. Bu sistemlerden herhangi birinde 2 veya daha yüksek bir skor elde edilmesi, klinik olarak organ yetmezliği olarak kabul edilir (21).

Tablo 9. Revize Atlanta Sınıflaması (2012)

Hafif Şiddetli AP	- Organ yetmezliği yok - Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Orta Şiddetli AP	- Geçici organ yetmezliği (48 saatten kısa süreli) - Devam eden organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyon varlığı
Şiddetli AP	Bir veya birden çok organda devam eden organ yetmezliği varlığı (48 saatten uzun süreli)

Tablo 10. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200	≤100
Kreatinin, µmol/l mg/dl	≤134 <1.4	134-169 1.4-1.8	170-310 1.9-3.6	311-439 3.7-4.9	>439 >4,9
Sistolik kan basıncı mmHg*	>90	<90 (Sıvı yanıtı)	<90 (Sıvı yanıtı)	<90 pH<7.3	<90 pH<7.2

*: inotrop desteği olmadan, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı. FiO₂: fraksiyone oksijen konsantrasyonu

Ventile edilmeyen hastalar için FiO ₂ aşağıdaki gibi tahmin edilebilir.	
Ek oksijen(L/dk)	FiO ₂ (%)
Oda havası	21
2	25
4	30
6-8	40
9-10	50

2.1.9.4. Skorlama Sistemleri

AP hastalarında hastalığın şiddetinin erken dönemde öngörülmesi, hastanın yoğun bakım ünitesinde takip gerekliliğinin belirlenmesi, üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına sevk planlaması yapılması ve hastalığın seyri hakkında klinik kararlar alınabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu sistemlerin hiçbirisi, hastalığın prognozunu tek başına güvenilir şekilde öngörmede yeterli değildir.

2.1.9.4.1. Ranson Kriterleri

En yaygın kullanılan ve en erken tanımlanan skorlama sistemi Ranson Kriterleridir. Kullanılan 11 kriteri vardır, 5'i müracaat anında, 6'sı sonraki 48 saat içinde değerlendirilir. Tablo 11'de Ranson Kriterleri verilmiştir. Skor 3 ve üzerinde ise şiddetli AP olarak değerlendirilir. Skor 3'ün altında olduğunda mortalite %0 ila %3 arasında, skor ≥ 3 olduğunda mortalite %11 ila %15'e yükselmektedir. Skor ≥ 6 olduğunda ise mortalite %40'a kadar yükselmektedir (137). Skor arttıkça mortalite de artmaktadır. Tüm bunlara rağmen 110 çalışmanın yer aldığı bir meta-analiz sonucunda Ranson skorlaması kötü bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir (138).

Tablo 11. Ranson Kriterleri

BAP	NBAP
Başvuruda; -Yaş>70 -WBC>18.000/mm ³ -Glukoz>220 mg/dl -Serum LDH>400 IU/L -Serum AST>250 IU/L	Başvuruda; -Yaş>55 -WBC>16.000/mm ³ -Glukoz>200 mg/dl -Serum LDH>350 IU/L -Serum AST>250 IU/L
48. saatte; -Htc düşüşü>%10 -BUN artışı>2 mg/dl -Serum kalsiyumu<8 mEq/L -Sıvı sekestrasyonu>4 L -Baz defisiti>5 mEq/L -Arteriyel PaO ₂ <60 mmHg	48. saatte; -Htc düşüşü>%10 -BUN artışı>5 mg/dl -Serum kalsiyumu<8 mEq/L -Sıvı sekestrasyonu>6 L -Baz defisiti>4 mEq/L -Arteriyel PaO ₂ <60 mmHg

WBC: Beyaz kan hücresi, LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, Htc: Hematokrit, PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı, BUN: Kan Üre Azotu

2.1.9.4.2. APACHE II Skoru

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. Muhtemelen AP'de en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde 12 fizyolojik ölçüme ilaveten, yaş ve diğer kronik hastalık durumu da hesaplanmaktadır. Skor <8 ise mortalite <%4; skor >8 ise mortalite %11–18'dir (139). Bununla beraber interstisyel ve nekrotizan pankreatit ile steril ve enfekte nekrozu birbirinden ayıramamakta, ilk 24 saat için ise kötü bir prognoz belirleyicisi olarak düşünülmektedir (140). APACHE II skoruna VKİ parametresinin eklenmesiyle oluşturulan ve "APACHE O" olarak adlandırılan skorlama sistemi, bir çalışmada konvansiyonel APACHE II skoruna kıyasla şiddetli AP'yi öngörmeye daha yüksek doğruluk oranı göstermiştir. Bu yöntemde, VKİ 25-30 ise bir puan, >30 ise iki puan

eklenmiştir (141). Ancak, APACHE O skorlama sistemi ikinci bir çalışmada doğrulanamamıştır (142).

2.1.9.4.3. SIRS Skoru

SIRS tanısı, belirlenmiş olan 4 kriterden en az iki tanesinin varlığında konulur. SIRS varlığı artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir. İlk çalışmalar, bu skorun AP şiddetini güvenilir bir şekilde tahmin edebileceğini ve her gün yatak başında kolayca uygulanabilme avantajına sahip olduğunu göstermektedir (143). Bir doğrulama çalışmasında, başvuru sırasında devam eden SIRS varlığında mortalite yüzde 25, başvuru sırasında SIRS olan ancak devam etmeyenlerde yüzde 8, hiç SIRS gelişmeyenlerde yüzde 0 olarak tespit edilmiştir (144). Başka bir çalışmada, AP tanısı olan ve birinci günde SIRS kriterlerini karşılayan hastalarda, özellikle üç veya dört SIRS kriteri taşıyanlarda, hastalığın şiddetinin, birinci günde SIRS kriteri karşılamayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (145). Bu bulgular, SIRS skorunun düşük maliyetli ve kolay erişilebilir olması nedeniyle, daha karmaşık skorlama sistemlerine kıyasla olumlu bir alternatif sunduğunu göstermektedir. Tablo 12’de SIRS kriterleri verilmiştir.

Tablo 12. SIRS Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası:
Ateş >38,3°C veya <36,0°C
Kalp hızı >90 atım/dk
Solunum sayısı >20/dk veya PaCO ₂ <32 mmHg
Lökosit sayısı >12.000/mm ³ , <4.000/mm ³ veya >%10 immatür form

2.1.9.4.4. BİSAP Skoru

BİSAP skorlaması acil şartlarda bile değerlendirilebilmesi ve diğer birçok skorlama sistemine kıyasla daha az parametre gerektirmesi nedeniyle kullanımı kolay bir skorlama sistemidir. Tablo 13’de BİSAP skoruna ilişkin veriler verilmiştir.

Tablo 13. BİSAP Skorlaması

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

2000-2001 yılları arasında 17.922 AP vakasına dayanılarak geliştirilmiş ve 2004-2005 yılları arasında 18.256 vaka üzerinde doğrulanmıştır. İlk 24 saat içinde, hastalara aşağıdaki her bir kriter için birer puan verilir. Bu kriterler; BUN>25 mg/dL, mental durum bozukluğu, SIRS kriterlerini karşılaması, yaş >60 ve plevral efüzyon varlığıdır. BİSAP skoru 0 olan hastalarda mortalite<%1 iken, skoru 5 olan hastalarda mortalite %22'ye kadar artmaktadır. Doğrulama çalışmaları, BİSAP skorunun mortaliteyi tahmin etme açısından APACHE II skoru ile benzer performans sergilediğini göstermiştir. Bununla birlikte, BİSAP'ın diğer birçok skora göre sisteminde olduğu gibi, hastanede yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı veya tıbbi müdahale gereksinimi gibi diğer klinik sonuçları tahmin etme kapasitesi doğrulanmamıştır (146).

185 hastayı içeren bir doğrulama çalışmasında, BİSAP skorunun APACHE II, Ranson kriterleri ve BT şiddet indeksi gibi sistemlerle benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (147). BİSAP'ın kolayca hesaplanması hedeflenmiş olsa da, SIRS değerlendirmek için dört değişkenin dikkate alınması gerektiğinden, bu hesaplamanın başlangıçta düşünüldüğü kadar basit olmadığı belirtilmiştir (148).

2.1.9.4.5. HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)

Bu skor, genellikle hastaneye yatışın ilk 30 dakikasında hesaplanabilir ve üç parametreyi dikkate alır: muayenede defans/rebound bulgusu olmaması, normal hematokrit değeri ve normal serum kreatinin düzeyi. Bu skor, 394 hastadan oluşan bir kohort üzerinde geliştirilmiş ve 452 hastadan oluşan başka bir kohort üzerinde doğrulanmıştır. Skor, hafif bir seyir gösteren 204 hastanın 200'ünü (%98) doğru bir şekilde tanımlamıştır. Üç parametrenin hiçbirinin bulunmaması durumunda hafif bir seyir izleyeceği varsayılmıştır, ancak bu durum raporda açıkça tanımlanmamıştır (149).

2.1.9.4.6. Imrie's skor (Modifie Glasgow II Skorlaması)

Hem AAP hem de BAP'da şiddet değerlendirmesinde %56-85 sensitivitesinden dolayı Ranson skorlamasına göre daha kesin sonuçlar verdiği için daha çok önerilmektedir. Bu skora göre sekiz laboratuvar parametresine dayanarak hesaplanmaktadır. İlgili parametreler; PaO₂, yaş, nötrofil sayısı, kalsiyum, BUN, LDH, AST, albümin ve glukoz düzeyleridir. Elde edilen skorun ≥ 3 olması, şiddetli AP olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Daha az parametrenin kullanılıyor olması Ranson

skorlamasından daha çok tercih edilme nedeni olarak görülmektedir. İmrie's Skor Kriterleri ile ilişkili veriler Tablo 14'de gösterilmiştir (3).

Tablo 14. Imrie's Skor Kriterleri

İlk 48 saat içerisinde	
PaO ₂	<60 mmHg
Yaş	>55
Nötrofil	>15.000/mm ³
Kalsiyum	<8 mg/dL
BUN	>16 mg/dL
LDH, AST	>600 U/L, >200 U/L
Albümin	<3,2 mg/dL
Glukoz	>180 mg/dL

2.1.9.4.7. Balthazar Skoru (BT şiddet indeksi)

BT görüntüleme bulgularını temel alan skorlama sistemi Balthazar ve arkadaşları tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Balthazar Skorlama kriterleri

Kontrastsız BT bulgularına dayalı derecelendirme		
Seviye	Bulgular	PUAN
A	Normal pankreas - normal boyut, keskin tanımlanmış, düzgün kontur, homojen kontrastlanma, retroperitoneal peripankreatik yağda kontrastlanma yok	0
B	Pankreasın fokal veya yaygın büyümesi, konturda düzensizlik olabilir, kontrastlanma homojen olmayabilir ancak peripankreatik inflamasyon yoktur	1
C	Peripankreatik inflamasyon ile birlikte intrinsik pankreas anormallikleri	2
D	İntrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitonda iki veya daha fazla büyük gaz koleksiyonu	4
Kontrastlı BT'ye dayalı nekroz skoru		
Nekroz (%)		PUAN
0		0
<33		2
33-50		4
≥50		6

Yapılan bir çalışmada, nekrozun %30'un üzerinde olması ile mortalite ve morbidite arasında çok güçlü bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (150). Yapılan bir başka retrospektif çalışmada, 268 AP'li hasta BT şiddet indeksi ile değerlendirilmiş. BT indeksi 5 üzerinde olan hastaların mortalite riski, BT indeksi 5 altında olanlara

göre 8 kat; hastanede kalma süresi 17 kat, nekrozektomi geçirme riski ise 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (151).

2.1.9.4.8. Organ Yetmezliği Bazlı Skor

Organ yetmezliği, AP şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak, kullanılan çeşitli skorlama sistemlerinin çoğu, AP şiddetini doğrudan ölçmek yerine, organ yetmezliğinin şiddetini değerlendirir. Goris multi organ yetmezliği skoru (152), Marshall organ disfonksiyon skoru (153), Bernard skoru (154), ardışık organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru (155) ve lojistik organ disfonksiyon sistemi skoru (156) gibi farklı organ yetmezliği skorlama sistemleri tanımlanmıştır.

2.1.10. AP Komplikasyonları

AP'li hastaların yaklaşık %75 ila %80'inde inflamatuvar ödem nedeniyle diffüz pankreas büyümesi ile karakterize akut interstisyel ödemli pankreatit vardır. Hastaların yaklaşık %15 ila %25'inde pankreas parankimi, peripankreas dokusu veya her ikisinin nekrozu ile birlikte nekrotizan pankreatit vardır. AP'li hastaların çoğunda, hastalığın şiddeti hafiftir; hastalar komplikasyon veya organ yetmezliği olmadan üç ila beş gün içinde iyileşir. AP hastalarının yaklaşık %20'sinde lokal veya sistemik komplikasyonlar ya da organ yetmezliği gelişmekte olup orta derecede şiddetli veya şiddetli AP olarak sınıflandırılır. AP'de genel mortalite yüzde 5'in altındadır ve interstisyel pankreatitli hastalarda nekrotizan pankreatitli hastalara kıyasla daha düşük mortalite vardır (%3'e karşı %17) (25). AP'li hastalarda tekrarlayan ataklar olabilir ve KP gelişebilir (157, 158). İlk atağı takiben ve tekrarlayan ataklar ile KP prevalansı sırasıyla yüzde 10 ve 36 idi.

Yeterli sıvı replasmanına rağmen devam eden veya şiddetlenen karın ağrısı olması, pankreas enzimlerinde düşüşten sonra yeniden artış olması, organ yetmezliği ve/veya sepsisin klinik bulguları saptanması halinde komplikasyon gelişmiş olabileceğinden şüphelenilmelidir. Bu durumlarda tekrar görüntüleme yapılmalıdır.

2.1.10.1. AP Lokal Komplikasyonları

AP'nin lokal komplikasyonları arasında APFC, pankreas psödokisti, ANC ve WON bulunur (21). APFC ve ANC, AP'nin başlangıcından dört hafta içinde gelişebilirken; pankreatik psödokist ve WON genellikle AP'nin başlangıcından dört haftadan sonra ortaya çıkar.

APFC: Sıvı birikimleri genellikle AP'nin erken döneminde gelişir. APFC belirgin bir duvara sahip değildir, genellikle asemptomatik kalır ve drenaj gerektirmeden kendiliğinden çözülür. İnterstisyel pankreatitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, akut sıvı birikimlerinin çoğunun 7-10 gün içinde çözüldüğü, sadece %6,8'inin dört haftadan uzun süre devam ederek pankreatik psödokist haline geldiği tespit edilmiştir (159).

Pankreatik Psödokist: Genellikle pankreasın dışında, minimal ya da hiç nekroz içermeyen, iyi tanımlanmış inflamatuvar bir duvarla çevrili bir sıvı birikimidir. Pankreatik psödokistler genellikle interstisyel ödematöz pankreatit başlangıcından dört haftadan uzun süre sonra ortaya çıkar.

ANC ve WON: Nekrotizan pankreatit, en yaygın olarak pankreas ve peripankreatik dokuları içeren nekrozla kendini gösterir. Nekroz, iyi tanımlanmış bir duvara sahip olmayan bir ANC veya iyi tanımlanmış inflamatuvar bir duvar geliştirmiş olgun bir kapsüllü pankreatik ve/veya peripankreatik nekroz koleksiyonu olan WON ile sonuçlanabilir. Hem ANC hem de WON başlangıçta steril olsa da enfekte hale gelebilir.

Enfekte Nekroz: Akut nekrotizan pankreatitte pankreatik enfeksiyon, ciddi hastalık ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Pankreas nekrozu olan hastaların yaklaşık %30'unda enfekte nekroz görülür (25). Nekrozun boyutuyla enfeksiyon riski arasında herhangi bir ilişki yoktur. Enfeksiyon, nekrotizan pankreatitin erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği gibi, hastalığın ilerleyen dönemlerinde, özellikle 10. günden sonra daha sık görülür (160, 161). Enfeksiyonların çoğu (yaklaşık %75) bağırsak kaynaklı tek bir mikroorganizma ile oluşur (örneğin, Escherichia coli, Pseudomonas, Klebsiella, Enterococcus). Bununla birlikte, çoklu ilaç dirençli gram-pozitif ve mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmaktadır. Pankreas veya çevresindeki dokularda nekrozu bulunan, klinik durumu kötüleşen veya 7-10 günlük tedavi sürecine rağmen iyileşme göstermeyen hastalarda enfekte nekrozdan şüphelenilmelidir. Abdominal görüntüleme ile nekroz alanında gaz varlığı enfeksiyonu destekleyen güçlü bir bulgudur ve bu durumda kültür yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisine başlanabilir (19, 162, 163). Tedavi için, pankreatik nekroza etki edebilen antibiyotikler tercih edilmelidir (örneğin, tek başına karbapenem; ya da bir kinolon, seftazidim veya sefepim ile metronidazol gibi anaerobik etkili ilaç kombinasyonu). Tedaviye rağmen 48-72 saat içinde klinik iyileşme sağlanamayan veya durumu kötüleşen hastalarda drenaj yada cerrahi debridman (nekrozektomi)

yapılır (160, 164). Stabil hastalarda drenaj ve cerrahi müdahale mümkün olduğunca ertelenerek en az dört hafta boyunca antibiyotik tedavisi uygulanabilir (163). Erken drenajın enfekte nekroz tedavisinde sonuçları iyileştirmedeği gösterilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada, enfekte nekrozlu hastalar, hemen drenaj uygulanan grup ile, semptomlara göre ertelenmiş drenaj uygulanan grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Sonuçlar, iki grup arasında komplikasyon ve mortalite oranları açısından fark olmadığını göstermiştir. Ancak erken drenaj grubunda müdahale sayısı daha fazlaydı (165). Minimal invaziv yöntemler (örneğin endoskopik ya da perkütan drenaj) ile başlayan adım adım yaklaşım günümüzde yaygın olarak uygulanmaktadır. Açık cerrahi veya laparoskopik nekrozektomi genellikle son çare olarak tercih edilir (19, 166-168).

Steril Nekroz: BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu sonucunda elde edilen materyalin steril olduğu tespit edilirse antibiyotik tedavisi kesilir ve konservatif tedaviye 4-6 hafta devam edilir. Steril nekrozda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez. Steril nekroz herhangi bir tedavi gerektirmez.

Steril nekrozda enfeksiyon belirtisi bulunmayan hastalarda girişimsel tedavi gerektiren durumlar şunlardır (5, 19):

- AP başlangıcından dört hafta sonra gelişen ve mide çıkışı, bağırsak ya da safra yollarında tıkanıklığa neden olan kitle etkisi.
- Sekiz haftadan uzun süre devam eden karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık veya kilo kaybı gibi semptomlar varlığı.
- Pankreas kanalının tamamen kesintiye uğradığı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan ağrı veya obstrüksiyon gibi semptomlara yol açan koleksiyonların varlığı.

Splanknik Ven Trombozu: AP hastalarında, hastalığın şiddetine ve kullanılan görüntüleme yöntemine bağlı olarak, görüntülemelerde %1 ila %24 oranında rastlantısal olarak tespit edilir (169, 170). Rutin olarak her AP tanılı hastaya antikoagülan tedavi verilmesine gerek yoktur; tedavide esas olarak altta yatan AP tedavi edilmelidir. Ancak portal ven ve/veya superior mezenterik vendeki tromboz ile ilişkili olarak hepatik dekompanseasyon ya da bağırsak iskemisi bulguları taşıyan hastalara antikoagülan tedavi başlanmalıdır.

Psödoanevrizma: AP'nin nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. AP hastalarının bir kısmında peripankreatik viseral arterlerde (gastroduodenal arter,

splenik arter, süperior ve inferior pankreatikoduodenal arterler, hepatik arter, sol gastrik arter, süperior mezenterik arter) psödoanevrizmalar gelişebilir. AP'li hastalarda açıklanamayan gastrointestinal kanama, hematokritte ani düşüş veya pankreatik sıvı koleksiyonunda ani genişleme varsa psödoanevrizmadan şüphelenilmelidir.

Abdominal Kompartman Sendromu: Sürekli intraabdominal basıncın 20 mmHg'in üzerinde olması ve buna eşlik eden yeni başlayan organ yetmezliği ile tanımlanır (19). Şiddetli AP hastaları; agresif sıvı resüsitasyonu, peripankreatik inflamasyon, asit birikimi ve ileus nedeniyle intraabdominal hipertansiyon ve abdominal kompartman sendromu gelişme riski altındadır (171). Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, mesane basıncı ölçümleri ile düzenli izlenmeli ve abdominal kompartman sendromu açısından dikkatli olunmalıdır (172).

2.1.10.2. AP Sistemik Komplikasyonları

AP hastaları, koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı gibi mevcut komorbiditelerin alevlenmesi açısından artmış risk altındadır. Sıvı elektrolit bozuklukları en sık ve en yaygın görülen sistemik komplikasyonlardır. İkinci sırada görülen komplikasyon ise ARDS ve solunum yetmezliğidir. Ayrıca sıvı kaybına sekonder akut böbrek hasarı (ABH) gelişebilir. AP hastalarında ayrıca gastrointestinal kanama görülebilir. Bu kanama; peptik ülser, eroziv gastrit, splenik ven trombozuna bağlı varis kanamalarından kaynaklanabilir. Diğer bir sistemik komplikasyon ise kan şekeri regülasyon bozukluğudur. Pankreas beta hücre kaybına bağlı hipoglisemi ve hiperglukagonemiye bağlı hiperglisemi görülebilir (25). Sistemik komplikasyonlar ayrıntılı olarak Tablo 16'da gösterilmiştir (173).

Tablo 16. AP Sistemik Komplikasyonları

Pulmoner	Plevral efüzyon, atelektazi, mediastinal abse, pnömonit, ARDS
Kardiyovasküler	Hipovolemi, hipotansiyon, hipoalbüminemi, infarktüs, ani ölüm
Hematolojik	Dissemine intravasküler koagülopati
Gastrointestinal	Peptik ülser, eroziv gastrit, hemorajik pankreatit, portal ven trombozu
Renal	Oligüri, azotemi, renal arter/ven trombozu, akut tübüler nekroz
Metabolik	Hiperglisemi, hipokalsemi, hipertrigliseridemi

2.1.11. AP Tedavisi

AP'in spesifik farmakolojik tedavisi olmamakla beraber, yapılan birçok çalışma ve yayınlanan kılavuzlar, öncelikle olarak uygun sıvı tedavisi verilmesinin temel basamak olduğunu belirtmiştir. Buna ilaveten, analjezik, antibiyotik ve enteral beslenme ile ilgili düzenlemelerin yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Bu yaklaşımların doğru ve zamanında uygulanması AP komplikasyonlarının yönetimini ve klinik iyileşmeyi sağlamaktadır (174).

Sıvı Replasmanı: AP tanısı konulduktan sonraki ilk 24-48 saat içinde etkili olan tek tedavi, İV sıvı replasmanıdır. İnflamatuar koleksiyonlar nedeniyle oluşan üçüncü boşluk sıvı kayıpları, damar geçirgenliğinin artarak sıvının damar dışına sızması, bulantı ve kusma nedeniyle yeterli sıvı alımının sağlanamaması hematokrit, BUN ve kreatinin progresyonuna neden olur. Bu durum, pankreatik ve/veya peripankreatik nekroz gelişimi ile ABH'ye neden olabilir. Retrospektif çalışmalar, AP'nin ilk 12 ila 24 saati içinde yapılan sıvı replasmanının morbidite ve mortalite oranlarını azalttığını göstermiştir (19, 175-177). İlk 24 saatte devam eden hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (178). İV sıvı tedavisini değerlendiren çok sayıda çalışmaya rağmen, tedavinin başlama zamanı, hızı, kullanılan sıvının türü, süresi ve tedavi hedefleri net değildir (179). Önceki kılavuzlar, ilk 24 ila 48 saat boyunca saatte 250-500 mL normal salin (5-10 mL/kg/h) infüzyonunu önermiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmalar, hafif AP hastalarında daha düşük hacimlerin kullanılabileceğini göstermektedir (19, 48, 162, 180).

Bir çalışmada, 249 hasta agresif sıvı tedavisi (ringer laktat solüsyonuyla 20 mL/kg bolus ardından 3 mL/kg/h hızıyla infüzyon) veya orta düzeyde sıvı tedavisi (1.5 mL/kg/h hızıyla infüzyon ve sadece hipovolemi olan hastalarda 10 mL/kg bolus) gruplarına rastgele atanmıştır. Her iki grupta da sıvı yüklenmesi açısından ilk değerlendirme üç saat içinde yapılmış ve sıvı tedavisi hacim durumuna göre 12, 24, 48 ve 72 saatlerde ayarlanmıştır. Gruplar arasında orta veya şiddetli AP sıklığı veya hastanede yatış süresi açısından fark görülmemiştir. Ancak agresif sıvı tedavisi grubunda sıvı yüklenme oranlarının daha yüksek olması nedeniyle (%20'ye karşı %6) çalışma erken sonlandırılmıştır (180).

Sıvı gereksinimleri, kabulün ilk 6 saati ve sonraki 24 ila 48 saat boyunca sık aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda ve kardiyak ve/veya renal hastalık öyküsü olanlarda önemlidir (163). İlk 48 saatten sonra

sıvı tedavisinin agresif şekilde sürdürülmesi, entübasyon ihtiyacını ve abdominal kompartman sendromu riskini artırabilir. Sıvı tedavisi hızı, klinik değerlendirme, hematokrit, BUN ve kreatinin değerlerine göre ayarlanır (181). Yeterli sıvı replasmanı, hayati bulguların iyileşmesiyle (hedef kalp hızı $<120/\text{dk}$, ortalama arter basıncı 65-85 mmHg), idrar çıkışının artmasıyla ($>0.5\text{-}1\text{ cc/kg/saat}$) ve hematokrit (%35-44) ile BUN'un 24 saat içinde düşmesiyle değerlendirilir. Özellikle başlangıçta yüksek olan değerlerin azalması önemlidir (19).

Laktatlı Ringer solüsyonu, SIRS gelişimini azaltabilir ve hastanede yatış süresini kısaltabilir. Ancak, hiperkalsemiye bağlı AP'de içerdiği kalsiyum nedeniyle kullanımı kontrendikedir. İzotonik mayi bu durumlarda tercih edilmelidir (182).

Ağrı Yönetimi: AP'li hastalarda genellikle en belirgin semptom karın ağrısıdır ve bu durum uygun analjeziklerle tedavi edilmelidir. Ağrının kontrol altına alınamaması, hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir. Tedavinin ilk basamağında yeterli sıvı replasmanı olmalıdır. İnterstisyel alana sıvı kaçağı sonucu oluşan hemokonsantrasyon, hipovolemi ve iskemik ağrı, sonuçta laktik asidoza yol açabilir. Opioidler, AP'li hastalarda ağrı palyasyonu için güvenli ve etkilidir (183). Hidromorfon veya İV fentanil analjezi için kullanılabilir. Fentanil, özellikle renal yetmezlikte daha iyi güvenlik profili nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Ancak diğer opioidlerde olduğu gibi solunum depresyonuna neden olabilir. Önceden morfinin oddi sfinkter basıncını artırdığı gösterildiği için AP'de analjezi için meperidin tercih edilmiştir. Ancak morfinin AP'yi veya kolesistiti kötüleştirdiğine dair klinik bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, meperidinin kısa yarı ömrü ve normeperidin isimli toksik metabolitinin birikimi nöromusküler yan etkilere ve nadiren nöbetlere neden olabildiği için dikkatli olunmalıdır (184).

Monitörizasyon: AP'li hastalar ilk 24 ila 48 saat boyunca yakından izlenmelidir. Organ yetmezliği olan hastalar, gelişebilecek diğer komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir. Vital bulgular ve oksijen satürasyonu izlenmeli, arteriyel oksijen satürasyonu %95'in üzerinde tutulmalıdır. Oksijen satürasyonu %90'ın altına düşerse veya klinik durum gerektirirse kan gazı analizi yapılmalıdır. Kalıcı veya ilerleyici hipoksisi olan hastalar, solunum desteği için yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. İdrar çıkışı saatlik olarak ölçülmeli ve sıvılar, idrar çıkışı saatlik 0.5-1 cc/kg'den fazla olacak şekilde ayarlanmalıdır. İlk 48 ila 72 saatte ve özellikle agresif sıvı replasmanı sırasında elektrolitler sık sık izlenmelidir. Şiddetli AP'li hastalarda serum glikoz seviyeleri saatlik olarak izlenmelidir. Hiperglisemiye

dikkat edilmeli ve tedavi edilmelidir, çünkü bu durum ikincil pankreatik enfeksiyon riskini artırabilir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda, mesane basınçlarının seri ölçümleriyle abdominal kompartman sendromu gelişimi izlenmelidir (172).

Beslenme: Hafif AP'li hastalar sadece hidrasyon ile tedavi edilebilir. Bu hastalarda iyileşme hızlı gerçekleşir ve eğer belirgin bulantı, kusma veya paralitik ileus bulgusu yoksa hastalar mümkün olan en kısa sürede beslenmeye geçilebilir. Oral beslenme, bağırsak mukozasının bütünlüğünü korumak için öncelikli olarak tercih edilir. Orta derecede şiddetli AP'si olan ve beslenmeye beş ila yedi gün içinde başlanamayacak hastalarda ise beslenme desteği gerekebilir. Bu durumda, TPN yerine nazojejunal tüp ile enteral besleme tercih edilmelidir. Eğer hastanın karın ağrısı gerilemekte, inflamasyon belirteçlerinde düşüş gözlenmekte ve ileus bulguları, bulantı ile kusma gibi gastrointestinal semptomlar mevcut değilse, oral beslenmeye ilk 24 saat içinde başlanması mümkündür. Bu yaklaşım ile barsak bütünlüğünün korunmasına fayda sağlanır ve enfeksiyöz komplikasyon riski azalır (19, 185, 186). Genelde düşük kalıntılı, düşük yağlı, yumuşak bir diyetle başlanır ve tolere edildiği ölçüde diyet dikkatlice ilerletilir. Orta derecede veya şiddetli AP'li bazı hastalarda gastroduodenal inflamasyon veya sıvı birikimleri sonucu mide çıkışı obstrüksiyonu nedeni yemek sonrası ağrı, bulantı veya kusma olabilir. Eğer bu hastalar beş gün içinde oral beslenmeye geçilemeyecekse enteral beslenme verilebilir. Ancak, lokal komplikasyonlar gerileme gösterdiğinde oral beslenme başlatılabilir ve tolere edildiği ölçüde ilerletilebilir (186).

Bir sistematik incelemede, AP'li 948 hastayı içeren 11 randomize çalışma incelenmiştir. Erken yeniden beslenmenin (≤ 48 saat) gecikmiş beslenmeye kıyasla yan etkileri artırmadığı veya semptomları kötüleştirmede bulunmuştur. Hafif ila orta şiddetli AP'li hastaları içeren çalışmaların birçoğunda erken beslenmenin hastanede kalış sürelerini azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak, çalışmalar arasında beslenme protokollerinde önemli farklılıklar ve yanlılık riski bulunmaktadır. Bununla birlikte, öngörülen şiddetli AP'li hastalarda ilk 24 saatteki enteral beslenme ile 72 saat sonra başlanan enteral beslenme ile karşılaştıran çok merkezli bir çalışma, erken enteral beslenme ile anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır (187). Erken enteral besleme, hafif ila orta dereceli AP'de advers olayları artırmadan hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetlerini azaltabilir (188).

Antibiyotikler: AP'li hastaların yaklaşık %20'sinde ekstrapankreatik enfeksiyonlar gelişebilir (189). Bu tür enfeksiyonlar mortalite oranında artışla

ilişkilidir. Enfeksiyon şüphesi varsa, enfeksiyon kaynağı araştırılırken ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Ancak, kültür sonuçları negatifse ve enfeksiyon kaynağı bulunamazsa, antibiyotik tedavisi kesilmelidir. AP hastalarında profilaktik antibiyotik kullanımı ve barsakların seçici dekontaminasyonu önerilmemektedir (181).

Diğer tedavilerin rolü: Pentoksifilin (non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü) AP tedavisindeki rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir randomize çalışmada, şiddetli AP tanısı alan 28 hasta, tanıdan itibaren 72 saat içinde pentoksifilin veya plasebo tedavisine randomize edilerek, 72 saat boyunca veya taburcu olana kadar takip edilmiştir. Pentoksifilin ile tedavi edilen hastalarda, yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve dört günden uzun hastanede yatış oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak, iki grup arasında inflamatuvar belirteç seviyeleri, özellikle TNF-alfa seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (186). Profilaktik antifungal tedavi ile birlikte profilaktik veya terapötik antibiyotik kullanımı önerilmez (162, 163). Fungal organizmalar, enfekte pankreatik nekroz olan hastalarda giderek daha sık izole edilmektedir. Çalışmalar, pankreatik nekrozda primer ve sekonder enfeksiyon oranlarının %30'a kadar çıktığını bildirmiştir (190). Ancak, bu enfeksiyonların artmış mortalite ile ilişkili olup olmadığı net değildir (176). Öte yandan, proteaz inhibitörlerinin AP tedavisindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Klinik çalışmalar ve bir meta-analizden elde edilen kanıtlar, ciddi AP tanılı hastalarda mortalitede yalnızca sınırlı bir azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca, intraarteriyel uygulama gerekliliği, proteaz inhibitörlerinin kullanımını zorlaştıran bir dezavantajdır (191).

Predispozan nedenlerin tedavisi: İnflamasyon ve komplikasyonların tedavisi kadar altta yatan nedenlerinde tedavisi önemlidir. İlaçlara sekonder gelişen AP'de ilaçları kesmek önemlidir. Safra taşı varlığı, safra yolları veya ampulla vateride tıkanıklığa yol açması sonucu hem safra kanalının hem de pankreas kanalının tıkanıklığına yol açabilir. Bu durum, AP ve kolanjite yol açabilir. Çoğu hastada safra taşları spontan olarak duodenuma geçer, ancak bazılarında tıkanıklık devam eder ve bu da durumun kötüleşmesine neden olur. ERCP, BAP ve kolanjiti olan hastalarda tedavi için önemlidir ve genellikle hastaneye yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde yapılmalıdır. Safra yolu tıkanıklığı veya dilatasyonu saptanan ancak kolanjit kliniği olmayan hastalarda, elektif kolesistektomi öncesinde ERCP gerekli olabilir. Ancak, safra yolu tıkanıklığı olmayan hastalarda rutin ERCP önerilmez. Bunun yerine, karaciğer testlerinin kötüleşmesi durumunda veya MRCP ya da EUS gibi ileri

görüntüleme yöntemleriyle safra kanalında taş olup olmadığı araştırılabilir (163). Akut kolanjit ve inatçı safra yolları obstrüksiyonu olan hastalarda, BAP'nin şiddetini azaltmak amacıyla, papillotomi veya cerrahi müdahale ile birlikte acil (tercihen <24 saat) ERCP yapılabilir (19). BAP ve kolanjit saptanmayan hastalarda, kalıcı tıkanıklık olması durumunda dahi 24 saat içinde acil ERCP yapılması gerekmez (185, 186, 192, 193). Bu hastalarda, safra kanalında taş olduğundan şüphe ediliyorsa veya intraoperatif kolanjiyografide taş tespit edilirse, ERCP, kolesistektomi öncesinde ya da postoperatif dönemde yapılabilir (19, 185). Sekiz randomize çalışmayı içeren bir derlemede, kolanjiti olmayan hastalarda erken ERCP yapılmasının pankreas komplikasyonları, organ yetmezliği veya mortalite riskinde belirgin bir azalma sağlamadığı görülmüştür (186). Ancak, başka bir çalışmada acil ERCP uygulanan hastalarda hastanede kalış süresinin kısalacağını göstermiştir. Kolesistektomi, tekrarlayan pankreatit riskini azaltmak için endoskopik sfinkterotomi geçirmiş olan hastalar da dahil olmak üzere BAP geçiren tüm hastalarda iyileşmeden sonra yapılmalıdır (194). Kolesistektomi yapılmaması durumunda, 6 ila 18 hafta içinde yüzde 25 ila 30 oranında tekrarlayan AP, kolesistit veya kolanjit riski artmıştır (195). Tekrarlayan AP riski, sfinkterotomi geçirmemiş hastalarda en yüksektir. Ayrıca, hipertrigliseridemi ve hiperkalsemi, pankreatitin nadir nedenleridir ve bu durumların tedavisi önemlidir. AAP hastaları, hastaneye yatarken alkol kullanımıyla ilgili kısa süreli müdahale almalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

“Biliyer ve non-biliyer akut pankreatit hastalarında lipaz/amilaz oranının karşılaştırılması” konulu çalışmamız için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 03.01.2025 tarihinde (Karar Sayı: 2025/1) onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. 01.01.2020-31.12.2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi’nde akut pankreatit tanısı ile yatırılan tüm hastalar incelendi. Çalışma kriterlerine uyan toplam 109 hasta (65 erkek, 44 kadın hasta) çalışmaya dahil edildi. 109 hastanın hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 18-90 yaş arasında olmak
- Amilaz ve lipaz değerleri olması
- Biliyer veya non-biliyer akut pankreatit tanısı ile hastanede yatarak tedavi görmüş olması

Dışlama Kriterleri:

- 18 yaşın altında ve 90 yaşın üzerinde olmak
- Pankreas malignitesi olması
- Kolesistit kriterleri olması
- Akut batın olması
- Parotis taşı olması
- ERCP sonrası akut pankreatit gelişmiş olması
- Kronik pankreatit
- Diyabetik ketoasidoz olması
- Yanık olması
- İnflamatuvar barsak hastalığı olması

3.3. Çalışma Planı

Akut pankreatit tanısı, karakteristik karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz düzeylerinde normalin üç katından fazla artış ve akut pankreatit ile uyumlu radyolojik bulgulardan en az ikisinin varlığı ile konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 109 hasta biliyer ve non-biliyer olarak etiyojisine göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların DM varlığı, koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon öyküsü, DDP4 inhibitör kullanımı, diüretik kullanımı, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) kullanımı, alkol kullanımı öyküsü, yaş, cinsiyet demografik verileri kayıt edildi. Hastanın yatış süresindeki amilaz, lipaz, lipaz/amilaz oranı, CRP, lökosit, LDH, AST, hemoglobin, hematokrit, trigliserid değerleri kayıt edildi. Tüm hastaların BİSAP skoru ve Ranson skorları hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 27.0.1 paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare testinin varsayımlarının karşılanamadığı koşullarda Fisher's exact test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Sürekli değişkenler normal dağılmadığından medyan ve min-max değerler olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Lipaz, Amilaz ve Lipaz/Amilaz değerlerinin biliyer pankreatiti öngörücü güçleri ROC eğrileri ile araştırıldı. Biliyer pankreatiti öngörebileceği tespit edilen Lipaz ve Amilaz değerleri için en iyi cut-off değer belirlenirken Youden indeksi kullanıldı. Sunulan tüm p değerleri iki-yönlü p-değeri olup, $p < 0,05$ olan değerler için istatistiksel açıdan anlamlı ifadesi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma %59,6'sı erkek (n= 65) ve %40,4'ü kadın (n= 44) olmak üzere toplam 109 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların medyan yaşı 59 yılı (min-max=18-89 yıl). Hastaların laboratuvar parametreleri, yatış süreleri, BİSAP ve Ranson skorları Tablo 17'de; komorbiditeleri ve ilaç kullanımları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların laboratuvar parametreleri, yatış süreleri, BİSAP ve Ranson skorları

Parametre	Medyan/Min-Max
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12100/4210-30100
Hemoglobin (g/dL)	13,8/7,2-17,7
Hematokrit (%)	41,8/24,4-54,6
48.saat BUN	15,71/3,97-59,35
Kalsiyum (mg/dL)	9,1/7,7-9,9
Amilaz (U/L)	593/25-6612
Lipaz (U/L)	1310/20,4-19142
Lipaz/Amilaz oranı	2,14/0,31-7,64
LDH (U/L)	327/153-1306
AST (U/L)	62/9-1256
Glukoz (mg/dL)	128,6/75-339
CRP (mg/L)	24/0,7-392,5
Yatış süresi (gün)	6/2-26
BİSAP skoru	1/0-3
Ranson skoru	1/0-5

Tablo 18. Hastaların komorbiditeleri ve ilaç kullanımları

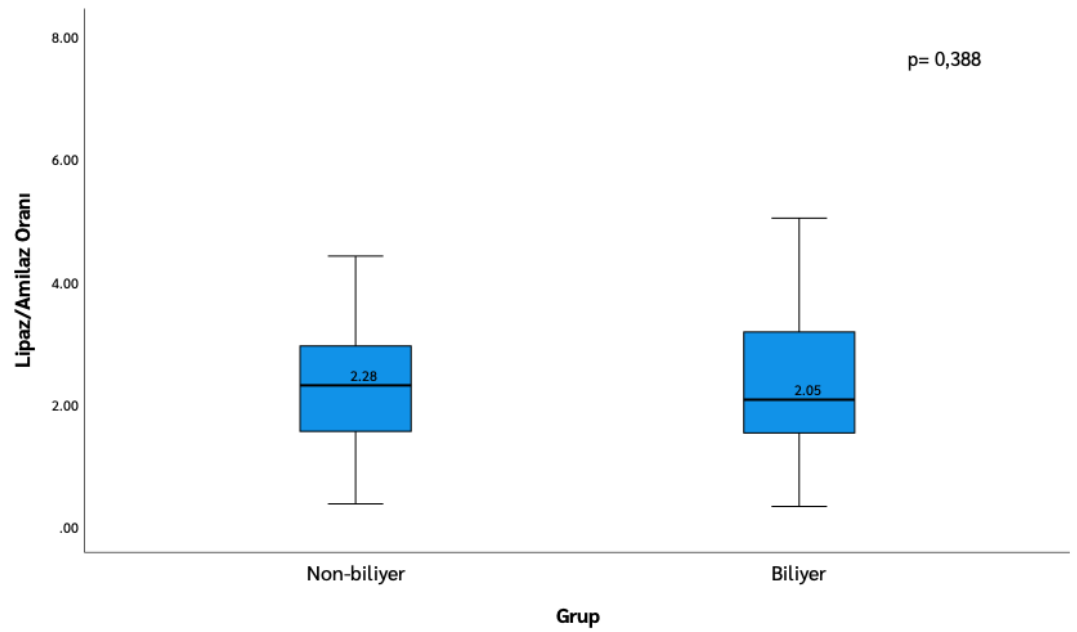
Özellik	%-n
Alkol, %-n	7,3-8
Hiperlipidemi, %-n	20,2-22
DM, %-n	31,2-34
Hipertansiyon, %-n	33,9-37
Koroner arter hastalığı, %-n	12,8-14
Kalp yetmezliği, %-n	4,6-5
Kronik böbrek hastalığı, %-n	5,5-6
Pankreas malignitesi, %-n	0
ACE inhibitörü, %-n	14,7-16
ARB, %-n	12,8-14
Diüretik, %-n	22,9-25
Kalsiyum kanal blokeri, %-n	17,4-19
Metformin, %-n	19,3-21
DPP-4 enzim inhibitörü, %-n	9,2-10
İnsülin, %-n	12,8-14
Asetil salisilik asit, %-n	20,2-22

Hastaların %49,5'i (n= 54) biliyer pankreatit nedeniyle yatırılmışken %50,5'i (n= 55) ise non-biliyer pankreatit nedeniyle yatırılmıştı. Biliyer pankreatit grubunda 48.saat BUN değeri non-biliyer pankreatit grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük bulunurken (p=0,044); amilaz, LDH, AST ve Ranson skoru istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla; p= 0,028, p= 0,010, p<0,001 ve p= 0,005). Diğer parametreler açısından iki grup birbirine benzer bulundu. Biliyer ve non-biliyer pankreatit nedeniyle yatırılan hastaların laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmaları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Biliyer ve non-biliyer pankreatit hastalarının laboratuvar parametreleri, yatış süreleri, BİSAP ve Ranson skorları açısından karşılaştırılmaları

Parametre	Biliyer (n= 54)	Non-biliyer (n= 55)	p
Yaş	62/24-86	53/18-89	0,214
Lökosit (x10 ³ /uL)	12620/4210-24870	12010/5140-30100	0,503
Hemoglobin (g/dL)	13,77/9,4-17,7	14/7,2-18,1	0,515
Hematokrit (%)	42,1/29,3-54,6	41,7/24,4-54,3	0,923
48.saat BUN	11,45/3,97-59,4	14,95/4,53-34,86	0,044
Kalsiyum (mg/dL)	9,14/8,1-9,9	9/7,7-9,7	0,636
Amilaz (U/L)	966,5/25-6612	369/39-3844	0,028
Lipaz (U/L)	1643,8/21-19142	1127/20,4-11801	0,292
LDH (U/L)	369/186-1204	262/153-1306	0,010
AST (U/L)	139/15-1256	28/9-1113	<0,001
Glukoz (mg/dL)	129/88-282	123/75-339	0,923
CRP (mg/L)	19,8/0,7-393	26,5/1,5-255	0,631
Yatış süresi	6,5/2-26	6/2-12	0,294
BİSAP skoru	1/0-3	1/0-3	0,249
Ranson skoru	2/0-5	1/0-4	0,005

Biliyer ve non-biliyer pankreatit grupları Lipaz/Amilaz oranı açısından birbirine benzer bulundu (p= 0,388). Şekil 1'de biliyer ve non-biliyer pankreatit gruplarının Lipaz/Amilaz oranı açısından karşılaştırılmalarını göstermektedir.



Şekil 1. Biliyer ve non-biliyer pankreatit gruplarının Lipaz/Amilaz oranı açısından karşılaştırılmaları

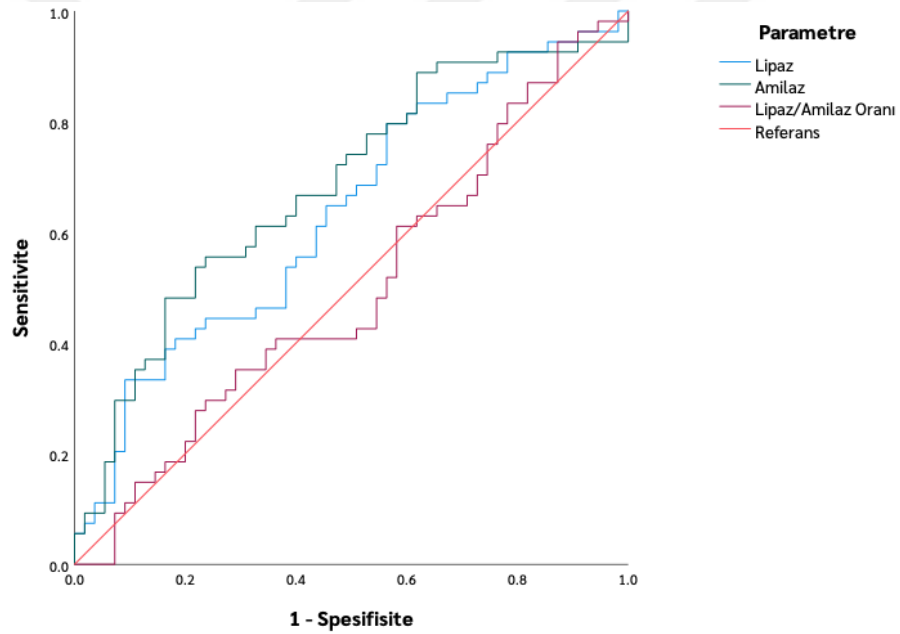
Biliyer ve non-biliyer pankreatit grupları komorbiditeler ve ilaç kullanımları açısından karşılaştırıldığında non-biliyer grubun istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek oranda insülin kullandığı ($p=0,042$), diğer açılardan ise birbirlerine benzer oldukları tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 20. Biliyer ve non-biliyer pankreatit gruplarının komorbidite ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırılmaları

Özellik	Biliyer (n= 54)	Non-biliyer (n= 55)	p
Kadın cinsiyet, %-n	46,3-25	34,5-19	0,244
Alkol, %-n	1,9-1	12,7-7	0,060
Hiperlipidemi, %-n	14,8-8	25,5-14	0,233
DM, %-n	24,1-13	38,2-21	0,148
Hipertansiyon, %-n	33,3-18	34,5-19	1
Koroner arter hastalığı, %-n	16,7-9	9,1-5	0,266
Kalp yetmezliği, %-n	3,7-2	5,5-3	1
Kronik böbrek hastalığı, %-n	7,4-4	3,6-2	0,438
ACE inhibitörü, %-n	16,7-9	12,7-7	0,599
ARB, %-n	13-7	12,7-7	1
Diüretik, %-n	24,1-13	21,8-12	0,823
Kalsiyum kanal blokeri, %-n	13-7	21,8-12	0,313
Metformin	13-7	25,5-14	0,144
DPP-4 enzim inhibitörü, %-n	5,6-3	12,7-7	0,320
İnsülin, %-n	5,6-3	20-11	0,042
Asetil salisilik asit, %-n	14,8-8	25,5-14	0,233

Lipaz, Amilaz ve Lipaz/Amilazın biliyer pankreatiti non-biliyer pankreatitten ayırt etme gücünü araştırmak için yapılan ROC analizinde Lipaz ve Amilazın istatistiksel açıdan anlamlı şekilde biliyer pankreatiti non-biliyer pankreatitten ayırt edebildiği (sırasıyla; AUC= 0,635, %95 GA= 0,531-0,739, p= 0,015 ve AUC= 0,682, %95 GA= 0,582-0,783, p= 0,001), Lipaz/Amilaz oranının ise ayırt edemediği tespit edildi (AUC= 0,498, %95 GA= 0,389-0,607, p= 0,971). Şekil 2’de Lipaz, Amilaz ve Lipaz/Amilazın biliyer pankreatiti öngörücü gücünü araştırmak için yapılan ROC analizi sonuçlarını göstermektedir.

Lipaz için 639’luk bir değerin %79,6 sensitivite ve %43,6 spesifisite ile biliyer pankreatiti öngörebileceği ve Amilaz için ise 252,5’lik bir değerin %88,9 sensitivite ve %38,2’lik spesifisite ile biliyer pankreatiti öngörebileceği bulundu.



Şekil 2. Lipaz, Amilaz ve Lipaz/Amilaz Oranının Biliyer Pankreatiti Öngörücü Gücü

5. TARTIŞMA

AP, karın ağrısı ve yüksek pankreas enzim seviyeleri ile kendini gösteren pankreasın akut inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın etiyojisinde ilk sırada biliyer nedenler ve sonrasında özellikle alkol gibi non-biliyer nedenler gelmektedir. Etiyojinin belirlenmesinde klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Lipaz ve amilaz laboratuvar tahlillerinde uzun süredir kullanılan temel enzimlerdir. Bu nedenle çalışmamızda; özellikle AAP ve diğer AP nedenlerinin karşılaştırılmasında kullanılan lipaz/amilaz oranının BAP ve NBAP tanısında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçlamıştık. Çalışmamızda lipaz/amilaz oranı, BAP ile NBAP hasta grupları arasında benzer bulunmuştur. Çalışmamız lipaz/amilaz oranının BAP ile NBAP hastalarını ayırt etmek için kullanılamayacağını göstermektedir. Buna karşılık, lipaz ve amilaz düzeylerinin ayrı ayrı incelenmesi durumunda; BAP hastalarında NBAP hastalarına göre amilaz düzeyi anlamlı şekilde yüksek tespit edilirken lipaz ve amilaz değerlerinin her ikisinin de ROC analizi sonuçlarına göre BAP-NBAP ayrımı için kullanılabileceği tespit edildi.

Serum amilaz ve lipaz seviyeleri pankreatit dışında birçok nedenden kaynaklı yüksek seyredebilir. AP tanısı konulabilmesi için 3 kattan fazla yükseklik olması tanı için anlamlıdır. Literatür incelendiğinde AP tanısı için lipaz seviyesinin duyarlılığı amilaza göre daha yüksektir (196). BAP hastalarında ön planda amilaz yüksekliği görülürken, AAP hastalarında ön planda lipaz yüksekliği görülmektedir. Literatürde lipaz/amilaz oranını alkolik pankreatik hastalarında kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar mevcut. Gumaste ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, toplam 30 pankreatit hastası, AAP ve diğer etiyojilere bağlı AP olmak üzere iki gruba ayrılmıştı. A grubunda AAP tanılı 20 hasta ve B grubunda ise çoğunluğu biliyer nedenler olmak üzere diğer etiyojilere bağlı 10 hasta bulunuyordu. Grup A'daki serum lipaz değerleri 492 ila 25.706 U/L (ortanca, 3.433 U/L) ve grup B'de 711 ila 31.153 U/L (ortanca, 1.260 U/L) arasında saptanmıştır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak amilaz değerleri incelendiğinde A grubunda 104 ila 2.985 U/L (ortanca, 331 U/L) ve B grubunda 423 ila 13.000 (ortanca, 1.187 U/L) arasında ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. A grubunda lipaz/amilaz oranları 2,2 ile 14,8 arasında değişirken, B grubunda lipaz/amilaz oranı 0,31 ile 1,93 arasında değişmektedir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,005$). Çalışmada, lipaz/amilaz oranının ≥ 2 olması ön planda AAP'nin göstergesi; bu

oranın <2 olması ise diğer etiyolojileri düşündürmüştür. Çalışmanın ikinci aşamasında farklı 21 hastada lipaz/amilaz oranı ≥ 2 olan 13 hastanın 11'inde etiyoloji alkol olarak tespit edilirken, lipaz/amilaz oranı <2 olan 8 hastadan sadece 1 tanesinde etiyoloji alkol olarak saptanmıştır. AAP tanısında ≥ 2 'lik lipaz/amilaz oranının duyarlılığı %91, özgüllük %78 ve pozitif prediktif değeri %85 olarak tespit edilmiştir (10). Devanath ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 1.132 AP'li hasta etiyolojiye (alkolik, biliyer ve diğer nedenler) ve BT şiddetine (hafif, orta ve ağır) göre gruplandırılmış. Çalışmaya dahil edilen hastaların 576'sının etiyolojisinde alkol (ortalama 75 gram ve üzeri alkol alımı ile), 341'inin etiyolojisinde biliyer nedenler ve 215'inde ise travma, dislipidemi, son dönem böbrek hastalığı ve diyabetes mellitus gibi nedenler mevcuttur. Alkolik gruptaki serum lipaz düzeyleri ($3226,3 \pm 1384,7$), biliyer gruba ($6064,5 \pm 1640,8$) kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur, ancak çeşitli nedenlere bağlı AP grubuyla ($2132,3 \pm 1210$) anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Serum amilaz değerleri de alkolik grupta ($923,4 \pm 557,5$), biliyer gruba ($1736,2 \pm 390,7$) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuş; ayrıca alkolik grup ile çeşitli nedenlere bağlı grup ($535,8 \pm 477,6$) arasında da anlamlı bir fark saptanmıştır. Serum lipaz/amilaz oranının >4 olması, alkolik grupta biliyer ve diğer gruplara göre daha sık görülmüştür. Serum lipaz/amilaz oranı >3 olduğunda alkolik AP'yi öngörmede duyarlılık %76, özgüllük %64, pozitif prediktif değer %54,9 ve negatif prediktif değer %78,9 olarak saptanmıştır. Lipaz/amilaz oranı >4 olduğunda ise duyarlılık %84, özgüllük %59, pozitif prediktif değer %43,3 ve negatif prediktif değer %65 olarak bulunmuştur. Aynı oran >3 olduğunda şiddetli AP'yi öngörme açısından duyarlılık %68,9, özgüllük %52, pozitif prediktif değer %38 ve negatif prediktif değer %56 olarak bulunmuştur. Oran >4 olduğunda ise bu değerler sırasıyla %54, %48,7, %27,6 ve %42 olarak hesaplanmıştır (103). Tenner ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada ise toplamda 47 hasta dahil edilmiş. Bu hastaların 29'u AAP kriterlerini, 18'i ise NAAP kriterlerini karşılamış. NAAP'li hastaların 12'sinde BAP olduğu düşünülmüş. AAP ve NAAP olguları karşılaştırıldığında, yatış sırasında ölçülen ortalama serum amilaz düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla 586 IU/L ve 1.409 IU/L; $p < 0,01$). Ayrıca lipaz/amilaz oranı da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla 3,9 ve 2,0; $p < 0,01$). Buna karşın, ortalama serum lipaz düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lipaz/amilaz oranı ne kadar yüksekse, AP etiyolojisinde alkolün o kadar spesifik olduğu görülmüştür. Sadece AAP'li hastalarda lipaz/amilaz oranı $>5,0$ olarak saptanmış ve duyarlılık %31,

özgüllük %100 olarak tespit edilmiş. Lojistik regresyon analizinde, yüksek lipaz/amilaz oranı ile AAP tanısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,01$), ancak amilaz düzeyleri ile AAP tanısı arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır (104). Singh ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan prospektif çalışmada, 52 hasta (31 AAP, 19 BAP, 2 idiyopatik) değerlendirilmiştir. AAP hastalarında ortalama serum lipaz değeri $2722,5 \pm 285,7$ IU/L olarak saptanmış olup, bu değer BAP hastalarına ($1565,21 \pm 198,2$ IU/L) ve idiyopatik gruba ($672 \pm 380,4$ IU/L) göre daha yüksek tespit edilmiştir. Öte yandan, serum amilaz düzeyleri BAP hastalarında ($862,3 \pm 105,5$ IU/L), AAP hastalarına ($683,03 \pm 618,3$ IU/L) ve idiyopatik AP hastalarına ($278,5 \pm 125,2$ IU/L) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. AAP'li hastalarda lipaz/amilaz oranı ≥ 3 olan hasta sayısı diğer gruplara göre daha fazla saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu oranın ≥ 3 olması durumunda AAP'yi öngörmede hesaplanan duyarlılık %70,9, özgüllük %90,5; pozitif prediktif değeri %91,7 ve negatif prediktif değeri %67,4 olarak bulunmuştur. Bu oranın < 3 olması durumunda BAP'yi öngörmede duyarlılık %89,5, özgüllük %66,7; pozitif prediktif değeri %60,7 ve negatif prediktif değeri %91,7 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, serum lipaz/amilaz oranı AP atağında alkolik ve biliyer nedenlere bağlı etiyolojiyi öngörmede kullanılabilecek faydalı bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (197).

King ve ark. AP etiyolojisinde lipaz/amilaz oranının kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla retrospektif bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmaya 56 hasta dahil edilmiştir; etiyolojik dağılıma göre 31 hasta AAP, 15 hasta BAP ve 10 hasta diğer nedenlere bağlı AP grubunda yer almıştır. Lipaz/amilaz oranına bakıldığında, BAP grubunda 3,0–11,2 ve NBAP grubunda 0,3–14,6 olarak bulunmuştur. İki grup arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum amilaz değerine bakıldığında, BAP grubunda 102–2.794 U/L arasında olup ortanca değer 870 U/L, NBAP grubunda ise 53–1.235 U/L arasında olup ortanca değer 194 U/L olarak bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,0023$). Serum lipaz değerine bakıldığında ise BAP grubunda 587–53.462 arasında olup ortanca değer 10.082 U/L, NBAP grubunda ise 129–33.982 U/L arasında olup ortanca değer 1.218 U/L olarak bulunmuştur. Ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,0023$) (105).

Ertaş ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmaya 254 AP hastası dahil edilmiştir. Etiyolojik nedenler incelendiğinde 152 olguda AP tablosunu

açıklayabilecek herhangi bir neden saptanamamış ve bu 152 hasta idiyopatik olarak kabul edilmiştir. Hastaların 60'ında biliyer nedenler, 20'sinde hiperlipidemi, 7'sinde ilaçlar, 6'sında alkol, 4'ünde malignite, 2'sinde iyatrojenik, 2'sinde otoimmün ve 1 hastada duodenum divertikülünün koledok alt ucuna basısı saptanmıştır. BAP tanılı 60 hasta ve NBAP tanılı 194 hasta karşılaştırılmış. BAP tanılı hasta grubunda amilaz ve lipaz değerleri sırasıyla $1611,13 \pm 1338,26$ U/L ve $1152,49 \pm 1127,04$ U/L olarak belirlenmiştir. NBAP grubunda ise amilaz ve lipaz değerleri sırasıyla $2903,36 \pm 2956,94$ U/L ve $2572,25 \pm 2711,11$ U/L olarak görülmüş. Amilaz değeri için BAP grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p:0,018$). Fakat, lipaz değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,429$) (198). Güngör ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, AP tanısı ile takip edilen 157 hastanın retrospektif analizi yapılmıştır. Amilaz için 970 IU/L değeri BAP tanısı için %60,6 sensitiviteye ve %78,8 pozitif öngörü gücüne sahip olduğu; lipaz için 1400 IU/L değerinin ise %61,2 sensitiviteye ve %79,7 pozitif öngörü gücüne sahip olduğu saptanmıştır (199).

C.L. LIU ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 107 biliyer ve 32 diğer etiyolojilere bağlı pankreatit hastaları değerlendirilmiş. Çalışmada, BAP grubunun anlamlı derecede daha yaşlı hastalardan oluştuğu ($p<0,001$), kadın cinsiyetinin baskın olduğu ($p=0,011$), transaminaz ve total bilirubin düzeyi açısından anlamlı derecede yükseklik olduğu ($p<0,001$) bulunmuştur. Ayrıca, BAP grubundaki hastalarda hastalığın şiddetli atak insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve 55 hastada (%51) Ranson skorları ≥ 3 olan şiddetli bir atak görülmüştür. Çok değişkenli analizde, kadın cinsiyeti, yaş >58 ve serum ALT >150 U/L, AP'nin biliyer etiyolojiye ilişkin bağımsız öngörücü faktörler olarak değerlendirilmiştir (200).

Cho ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 153 AP hastası kapsamlı demografik, radyografik ve laboratuvar verileri prospektif olarak toplanmış ve retrospektif olarak analiz edilmiştir. AP etiyolojisine bakıldığında 76 hasta BAP, 50 hasta AAP, 24 hasta idiyopatik, 2 hasta malignite ve 1 hasta hipertrigliseridemi olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya AAP ve BAP etiyolojiye sahip 126 hasta dahil edilmiştir. AAP grubunda ortalama serum amilaz ve lipaz düzeyleri sırasıyla $738,6 \pm 648,4$ U/L ve $2061,1 \pm 1479,0$ U/L olarak ölçülmüştür. BAP grubunda ise bu değerler sırasıyla $1090,7 \pm 1036,8$ U/L ve $2456,9 \pm 2220,7$ U/L olarak tespit edilmiştir. Serum amilaz ve lipaz düzeyi BAP grubunda AAP grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,004$) (201).

Pezzilli ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada, AP tanılı 66 hastada amilaz ve lipaz düzeyleri incelenmiş; bu testlerin ve lipaz/amilaz oranının AP'nin etiyolojisini belirlemede ve şiddetini öngörme gücü değerlendirilmiştir. Hastaların 42'si BAP, 14'ü AAP ve kalan 10'u diğer nedenlere bağlı olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama serum amilaz, lipaz ve lipaz/amilaz oranı sırasıyla BAP grubunda 4.083 U/L, 2.045 U/L ve 1,7; AAP grubunda 2.053 U/L, 1.200 U/L ve 1,6; diğer nedenlere bağlı AP grubunda ise 3.576 U/L, 2.427 U/L ve 1,5 olarak bulunmuştur. Gruplar bu parametreler ile karşılaştırıldığında lipaz/amilaz oranı açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmamışken, serum amilaz ve lipaz değerleri BAP grubunda AAP grubuna kıyasla belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,02$ ve $p < 0,05$). Diğer etiyolojik nedenlere bağlı AP grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar, önceki çalışmalar ile arasındaki farklılıkların dahil edilen hasta sayısına bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Serum amilaz ve lipaz seviyesinin AAP grubunda daha düşük seyretmesinin nedeni tam olarak açıklanamamış olup farklı patofizyolojik mekanizmalara bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Bu farklılığın altta yatan kronik lezyonlar nedeniyle gland fonksiyon bozukluğundan olabileceği öne sürülmüştür (202).

Çalışmamızda, lipaz/amilaz oranının BAP ve NBAP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu, AP etiyolojisinde BAP'yi tespit etmek için bu oranın kullanılamayacağını göstermektedir. Fakat lipaz ve amilaz değerlerine ayrı ayrı bakıldığında ise, her iki enzimin BAP grubunda yüksek seyrettiği görüldü. Lipaz için 639 U/L'lik bir cut-off değerinin %79,6 sensitivite ve %43,6 spesifisiteye sahip olduğu; amilaz için ise 252,5 U/L'lik bir cut-off değerinin %88,9 sensitivite ve %38,2'lik spesifisite ile BAP'yi öngörebileceği bulundu. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile benzer sonuçlar göstermektedir. Çalışmamızda, literatürde yer alan önceki araştırmalarla hem benzer hem de farklı bulgular elde edilmiştir. Bu farklılıkların, çalışmalara dahil edilen toplam hasta sayısı ile etiyolojik gruplar arasındaki hasta dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

AP çeşitli etiyolojilere bağlı olarak gelişen pankreas inflamasyonudur. Hafif şiddetten hayati tehdit eden seviyelere kadar seyredebilir. Etiyoloji tespit edildikten sonra etiyolojiye yönelik spesifik tedavi edilir. Çalışmamıza 18-90 yaş arasında 109 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmayla AP hastalarının etiyolojisinin tespitinde lipaz/amilaz oranının BAP hastalarını diğer etiyolojilerden ayırt etmek için kullanılabilirliğini öngörmek istedik.

Çalışmamızda, lipaz/amilaz oranının biliyer ve non-biliyer etiyolojileri ayırt etmek için kullanılamayacağını fakat amilaz değerinin biliyer etiyolojiler açısından anlamlı derecede yüksek seyrettiğini tespit ettik. Ayrıca yapılan ROC analizi ile lipaz ve amilaz değerlerinin ayrı ayrı değerlendirildiğinde biliyer pankreatiti non-biliyer pankreatitten ayırt etmede kullanılabileceği tespit edildi. Buna ek olarak biliyer pankreatit grubunda AST ve LDH değerlerinin belirgin yüksek seyrettiğini saptadık.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olması ve literatüre göre görece az sayıda hasta ile değerlendirme yapılmış olmasıdır. Çalışmamız her ne kadar Türkiye’de referans bir hastanede yapılmış olsa da tek merkezde yapılmış olması diğer bir kısıtlılığımızdır. Ancak daha kesin tahminlerde bulunabilmek için prospektif, çok merkezli ve daha çok katılımcının yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis?: a case series and review of the literature. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 1999;94(2):463-9.
2. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2022;162(1):122-34.
3. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2002;17.
4. 搖BOXHOORN. L, VOERMANS RP, BOUWENSE SA, et al. Acute pancreatitis. Lancet. 2020;396(10252):726.
5. Ce F. AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology. 2007;132:2022-44.
6. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021. Gastroenterology. 2022;162(2):621-44.
7. MOREAU JA, ZINSMEISTER AR, MELTON III LJ, DiMAGNO EP, editors. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clinic Proceedings; 1988: Elsevier.
8. Reila A, Zinsmeister A, Melton L. Etiology, incidence and survival of acute pancreatitis (AP) in Olmsted, Minnesota. Gastroenterology. 1991;100:A296.
9. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni C. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2002;97(6):1309-18.
10. Gumaste VV, Dave PB, Weissman D, Messer J. Lipase/amylase ratio: a new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. Gastroenterology. 1991;101(5):1361-6.
11. Standring S, Anatomy GHGs. The anatomical basis of clinical practice. Gray's anatomy. 2008;40:415-6.
12. Kulenović A, Sarač-Hadžihalilović A. Blood vessels distribution in body and tail of pancreas-a comparative study of age related variation. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2010;10(2):89.
13. Love JA, Yi E, Smith TG. Autonomic pathways regulating pancreatic exocrine secretion. Autonomic Neuroscience. 2007;133(1):19-34.

14. Türkvan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö. Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: imaging by magnetic resonance cholangiopancreatography and multidetector computed tomography. *Korean journal of radiology*. 2013;14(6):905-13.
15. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, abdomen and pelvis, pancreas. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
16. Günen K. Akut pankreatit hastalarında serum adma (asimetrik dimetil arjinin) ve SDMA (simetrik dimetil arjinin) düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 2024.
17. Huan C, Kim D, Ou P, Alfonso A, Stanek A. Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2016;7(1):108.
18. Banks PA, Gastroenterology Freeman M. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(3):377-86.
19. Guidelines AAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):e1-e15.
20. Pulkkinen J. Role of statins in acute pancreatitis and symptomatic cholelithiasis: Itä-Suomen yliopisto; 2015.
21. 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.
22. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of surgery*. 1993;128(5):586-90.
23. Corfield A, Williamson R, McMahon M, Shearer M, Cooper M, Mayer A, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *The Lancet*. 1985;326(8452):403-7.
24. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155-65.
25. Banks PA, Freeman ML, Gastroenterology PPCotACo. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(10):2379-400.
26. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72. e11.

27. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, vanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):738-46.
28. 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.
29. El O. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901;12:182-8.
30. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):649-56.
31. Tiscornia O, Celener D, Perec C, De Lehmann E, Cresta M, Dreiling D. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1983;50(5):369-87.
32. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1995;125(5):634-40.
33. Purohit V, Russo D, Salin M, Brown R. Mechanisms of alcoholic pancreatitis: introduction and summary of the symposium. *Pancreas*. 2003;27(4):281-5.
34. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatology*. 2019;19(8):1009-22.
35. Barreto SG. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2016;16(2):157-63.
36. Wan J, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids in health and disease*. 2017;16:1-7.
37. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2015;110(10):1497-503.
38. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni C, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):195-203.
39. MR F. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2134-9.

40. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clinical endoscopy*. 2012;45(3):305.
41. Morales SJ, Sampath K, Gardner TB. A review of prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology & hepatology*. 2018;14(5):286.
42. Dumonceau J-M, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2020;52(02):127-49.
43. Chen J-J, Wang X-M, Liu X-Q, Li W, Dong M, Suo Z-W, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *European journal of medical research*. 2014;19:1-7.
44. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ózsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2008;40(1):78-82.
45. Spanier MB, Tuynman HA, Van Der Hulst RW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ, Group omotES. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011;106(12):2183-8.
46. McArthur KE. Drug-induced pancreatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1996;10(1):23-38.
47. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug safety*. 1996;14(6):406-23.
48. Ce F. veGe ss, wilCox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972-81.
49. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al. Drug induced pancreatitis: a systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231883.
50. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-induced acute pancreatitis in adults: an update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263-73.
51. Lankisch P, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37(4):565-7.
52. Singh S, Chang H-Y, 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 internal medicine*. 2013;173(7):534-9.
53. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a

population-based nested case-control study. JAMA internal medicine. 2013;173(6):444-9.

54. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clinical gastroenterology and hepatology. 2007;5(6):648-61. e3.

55. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. Clinical gastroenterology and hepatology. 2009;7(11):1177-82. e3.

56. Wilson R, Moorehead R. Current management of trauma to the pancreas. British journal of surgery. 1991;78(10):1196-202.

57. Kohler H, Lankisch P. Acute Pancreatitis and Hyperamylasaemia in Pancreatic Carcinoma1. Pancreas. 1987;2(1):117-9.

58. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. American Journal of Gastroenterology. 1996;91(6):1186-8.

59. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. The Lancet. 1990;335(8704):1503-6.

60. Patel RS, Johlin Jr FC, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. Gastrointestinal endoscopy. 1999;50(6):823-7.

61. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology. 1991;101(6):1701-9.

62. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(6):2115-8.

63. Brandwein SL, Sigman KM. Milk-Alkali Syndrome and Pancreatitis. The American journal of the medical sciences. 1994;308(3):173-6.

64. Ward J, Jenkins S, Sutton R, Petersen O. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? The Lancet. 1995;346(8981):1016-9.

65. Mithöfer K, Fernández-Del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. Gastroenterology. 1995;109(1):239-46.

66. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or a causal association? Jama. 1980;243(3):246-7.

67. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Annals of surgery*. 1978;188(2):197.
68. Fernández-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *The New England journal of medicine*. 1991;325(6):382-7.
69. Orvar K, Johlin FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Archives of internal medicine*. 1994;154(15):1755-61.
70. Moolenaar W, Lamers C. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41:1819-22.
71. Watts RA, Isenberg DA, editors. *Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1989: Elsevier.
72. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *The American journal of medicine*. 1999;107(1):78-84.
73. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
74. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. *The American journal of medicine*. 1995;98(3):243-8.
75. Rizzardì GP, Tambussi G, Lazzarin A. Acute pancreatitis during primary HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(25):1836-7.
76. Minaga K, Watanabe T, Kamata K, Kudo M, Strober W. A mouse model of acute and chronic pancreatitis. *Current Protocols*. 2022;2(4):e422.
77. Rattner D. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(sup219):6-9.
78. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27(4):286-90.
79. Castellani C. CFTR mutations and IV58-5T prevalence in idiopathic chronic and acute recurrent pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1998;23:A214.
80. CP C. Yield of genetic testing in pancreatic disease as we know it in 1997. *Gastroenterology*. 1998;114:A446.
81. Choudari C, Yu A, Imperiale T, Fogel E, Sherman S, Lehman G. Significance of heterozygous cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations) in idiopathic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998(114):A447.

82. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):645-52.
83. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):653-8.
84. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion*. 1997;58(1):46-9.
85. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2013;29(5):523-30.
86. Toyama M, Lewis M, Kusske A, Reber P, Ashley S, Reber H. Ischaemia—reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996;31(sup219):20-3.
87. Klar E. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg*. 1979;77:298-302.
88. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. *International journal of pancreatology*. 1991;9:31-8.
89. 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.
90. Agarwal N, Pitchumoni C. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *The Gastroenterologist*. 1993;1(2):115-28.
91. Schmid S, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler M. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45(2):311-.
92. Andersson R, Wang X. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1999;28(1):141-6.
93. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *The American journal of surgery*. 1994;167(1):201-7.
94. YÜRÜMEZ Y. Akut Pankreatitlerde Klinik Bulgular ve Tanı. *Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2011;4(1):29-34.
95. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterology*. 2019;10(3):292-9.
96. TENNER S, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2013, 108.9: 1400-1415.

97. Mitchell R, Byrne M, Baillie J. Pancreatitis. *The Lancet*. 2003;361(9367):1447-55.
98. Mookadam F, Cikes M. Cullen's and Turner's Signs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(13):1386-.
99. Dickson A, Imrie C. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1984;159(4):343-7.
100. Bennett RG, Petrozzi JW. Nodular subcutaneous fat necrosis: a manifestation of silent pancreatitis. *Archives of Dermatology*. 1975;111(7):896-8.
101. Dahl PR, Su WD, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(3):413-7.
102. Sinha S, Khan H, Timms PM, Olagbaiye OA. Pancreatic-type hyperamylasemia and hyperlipasemia secondary to ruptured ovarian cyst: a case report and review of the literature. *The Journal of emergency medicine*. 2010;38(4):463-6.
103. Devanath A, Kumari J, Joe J, Peter S, Rajan S, Sabu L, et al. Usefulness of lipase/amylase ratio in acute pancreatitis in South Indian population. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2009;24:361-5.
104. Tenner SM, Steinberg W. The admission serum lipase: amylase ratio differentiates alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1992;87(12).
105. King LG, Seelig CB, Ranney JE. The lipase to amylase ratio in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1995;90(1).
106. Khan Z, Vlodov J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2002;97(8):1973-7.
107. Huang Q-l, Qian Z-x, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(102-103):1295-9.
108. Dervenis C, Johnson C, Bassi Ca, Bradley E, Imrie C, McMahon M, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis: Santorini consensus conference. *International journal of pancreatology*. 1999;25:195-210.
109. RANSON J, TURNER J, ROSES D, RIFKIND K, SPENCER F. RESPIRATORY COMPLICATIONS IN ACUTE PANCREATITIS. *Survey of Anesthesiology*. 1975;19(3):298-9.

110. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715-23.
111. Štimac D, Miletic D, Radic M, Krznaric I, Mazur-Grbac M, Perkovic D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2007;102(5):997-1004.
112. 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.
113. McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdominal imaging*. 2008;33:6-9.
114. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006;13:56-60.
115. Kim E, Telford JJ. Endoscopic ultrasound advances, part 1: diagnosis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009;23(9):594.
116. Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;69(2):244-52.
117. Fagenholz PJ, Fernández-Del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo Jr CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Annals of epidemiology*. 2007;17(7):491. e1-. e8.
118. 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.
119. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(11):2605-10.
120. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology*. 2003;3(2):102-10.
121. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. 2001;22(3):274-8.

122. Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340-4.
123. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(5):446-51.
124. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2009;104(1):164-70.
125. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(44):7018.
126. Baillargeon J-D, Orav J, Ramagopal V, Tenner S, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 1998;93(11):2130-4.
127. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2001;96(7):2081-5.
128. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367-72.
129. Beger H, Warshaw A, Buchler M. Assessment of clinical severity and prognosis. *The pancreas Oxford: Blackwell Science*. 1998:489.
130. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129-35.
131. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*. 2011;171(7):669-76.
132. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2010;105(5):1196-200.
133. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2001;88(2):222-7.
134. 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. *The American journal of surgery*. 1999;177(1):7-14.

135. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger H. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut*. 1986;27(9):1035-42.
136. Merkle EM, Görich J. Imaging of acute pancreatitis. *European radiology*. 2002;12(8):1979-92.
137. BANKS PA, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2006, 101.10: 2379-2400.
138. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Critical care medicine*. 1999;27(10):2272-83.
139. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Campos R, Yangúela J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993;8(6):682-6.
140. Dekeryte I, Zvinienė K, Bieliuniene E, Dambrauskas Z, Ignatavicius P. Volume, but not the location of necrosis, is associated with worse outcomes in acute pancreatitis: a prospective study. *Medicina*. 2022;58(5):645.
141. Johnson C, Toh S, Campbell M. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4(1):1-6.
142. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6(4):279-85.
143. Buter A, Imrie C, Carter C, Evans S, McKay C. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2002;89(3):298-302.
144. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Journal of British Surgery*. 2006;93(6):738-44.
145. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(11):1247-51.
146. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703.
147. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting

organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2010;105(2):435-41.

148. Windsor JA. A better way to predict the outcome in acute pancreatitis? Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2010;105(7):1671-3.

149. 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. Clinical gastroenterology and hepatology. 2009;7(6):702-5.

150. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology. 1990;174(2):331-6.

151. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. The American journal of surgery. 2000;179(5):352-5.

152. Goris RJA, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation? Archives of surgery. 1985;120(10):1109-15.

153. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Critical care medicine. 1995;23(10):1638-52.

154. Bernard G, Doig G, Hudson L, Lemeshow S, Marshall J, Russell J. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(4):A323.

155. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). Springer-Verlag; 1996.

156. Le Gall J, Klar J, Lemeshow S. The Logistic Organ Dysfunction System. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1997: Springer; 1997. p. 180-94.

157. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. Gastroenterology. 2015;149(6):1490-500. e1.

158. Yadav D, O'connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2012;107(7):1096-103.

159. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. American Journal of Roentgenology. 2008;190(3):643-9.

160. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986;91(2):433-8.
161. Bradley III EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *The American journal of surgery*. 1991;161(1):19-25.
162. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2013;108(9):1400-15.
163. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, et al. American College of Gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2024;119(3):419-37.
164. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2007;42:681-9.
165. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, Verdonk RC, Boermeester MA, Bollen TL, et al. Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(15):1372-81.
166. Freeman ML, Werner J, Van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*. 2012;41(8):1176-94.
167. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *New England journal of medicine*. 2010;362(16):1491-502.
168. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):51-8.
169. Sissingh NJ, Groen JV, Timmerhuis HC, Besselink MG, Boekestijn B, Bollen TL, et al. Therapeutic anticoagulation for splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a national survey and case-vignette study. *World journal of gastroenterology*. 2023;29(21):3328.
170. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924-31.
171. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, Bumbasirevic V, Milic N, Jeremic V, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC surgery*. 2010;10:1-6.

172. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(1):159-69.
173. İnce AT, Yıldız K, Baysal B. Akut pankreatit. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2012;1(3):50-8.
174. Faghieh M, Fan C, Singh VK. New advances in the treatment of acute pancreatitis. *Current treatment options in gastroenterology*. 2019;17:146-60.
175. Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(2):123-30.
176. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2012;41(6):827-34.
177. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*. 2009;9(6):770-6.
178. Brown A, Baillargeon J-D, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2(2):104-7.
179. Wilms H, Mittal A, Haydock MD, van den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *Journal of critical care*. 2014;29(2):204-9.
180. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(11):989-1000.
181. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(8):710-7. e1.
182. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J, et al. Lactated Ringers vs normal saline resuscitation for mild acute pancreatitis: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):955-7. e4.
183. Ona XB, Comas DR, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
184. Helm J, Venu R, Geenen J, Hogan W, Dodds W, Toouli J, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988;29(10):1402-7.
185. 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.

186. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1103-39.
187. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(21):1983-93.
188. Yao Q, Liu P, Peng S, Xu X, Wu Y. Effects of immediate or early oral feeding on acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2022;22(2):175-84.
189. Besselink M, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs V, van Goor H, Dejong C, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Journal of British Surgery*. 2009;96(3):267-73.
190. Horibe M, Sannapaneni S, Chandra S, Sharma A, Vege SS. Are fungi becoming the most common organisms in primary infected pancreatic necrosis? *Pancreas*. 2022;51(1):e6-e7.
191. Morimoto A, Imamura T, Ishii R, Nakabayashi Y, Nakatani T, Sakagami J, et al. Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;113(6):1362-9.
192. Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, Anten M-PG, Bollen TL, Da Costa DW, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10245):167-76.
193. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(5).
194. Laws HL, Kent III RB. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *The American Surgeon*. 2000;66(2):145-52.
195. Hernandez V, Pascual I, Almela P, Anon R, Herreros B, Sanchiz V, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2004;99(12):2417-23.
196. Chang J, Chung C. Diagnosing acute pancreatitis: amylase or lipase? *Hong Kong Journal of emergency medicine*. 2011;18(1):20-5.
197. Singh HB, Singh LJ, Shougrakpam P. Serum lipase amylase ratio in predicting the etiology of acute pancreatitis. *Journal of Medical Society*. 2020;34(2):96-100.

198. Ertay H, Duran C, Keskin M, Gney İ. Akut pankreatit tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi. Ege Tıp Bilimleri Dergisi. 2018;1(3):97-102.
199. Gngör B, Çağlayan K, Polat C, Şeren D, Erzurumlu K, Malazgirt Z. The predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis. International Scholarly Research Notices. 2011;2011(1):279607.
200. Liu C, Fan S, Lo C, Tso W, Wong Y, Poon R, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2005;22(5):423-31.
201. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. BMC Gastroenterol. 2015;15:87.
202. Pezzilli R, Billi P, Miglioli M, Gullo L. Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis. Digestive diseases and sciences. 1993;38(7):1265-9.