



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA BISAP SKORU
İLE C REAKTİF PROTEİN, ALBÜMİN,
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT
ORANI GİBİ BİYOKİMYASAL DEĞERLERİN BİRLİKTE
KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve HAMURCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA BISAP SKORU
İLE C REAKTİF PROTEİN, ALBÜMİN,
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT
ORANI GİBİ BİYOKİMYASAL DEĞERLERİN BİRLİKTE
KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve HAMURCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Erdoğan Mütevelli SÖZÜER

KAYSERİ – 2022

TEŞEKKÜR

Cerrahide eğitim ve becerinin yanında çalışmanın ve disiplinin önemini gösteren ve buna bir numaralı örnek olan sayın hocam Erdoğan Sözüer'e;

Uzmanlık eğitimimde bana ışık tutan ve yol gösteren, iyi bir cerrah ve iyi bir insan olabilmem için yüreklendirmesinin dışında eğitimimde de büyük katkısı olan ve tez yapım ve yazımında benden emeğini esirgemeyen sayın hocam Türkmen Bahadır Arıkan'a;

Tezimi oluştururken ve eğitimim konusunda benden yardımlarını esirgemeyen tüm hocalarım, uzman ağabeylerime;

Gece gündüz, senelerce beraber çalışırken her birinden çok şey öğrendiğim, becerilerime yüksek katkıları olan ve artık ailem gibi olan kıdemlilerim ve kıdemsiz tüm kardeşlerime;

Bütün hayatım boyunca her konuda güvenip güç aldığım, sevgisini ve emeğini hiç eksik etmeyen aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Merve HAMURCU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreasın Yapısı	2
2.1.1. Pankreasın Anatomisi	2
2.1.1.1. Pankreas Embriyolojisi	2
2.1.1.2. Pankreas Arteriyel Dolaşımı	2
2.1.1.3. Pankreas Venöz Dolaşımı	3
2.1.1.4. Pankreas Lenfatik Drenajı	3
2.1.2. Pankreasın Fizyolojisi	3
2.1.2.1. Ekzokrin Pankreas	3
2.1.2.2. Endokrin Pankreas	4
2.2 Akut Pankreatit	6
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji	6
2.2.2 Akut Pankreatit Etyolojisi	6
2.2.2.1 Safra Taşları	8
2.2.2.2 Alkol	9
2.2.2.3 Hiperlipidemi	9
2.2.2.4 İyatrojenik Pankreatit	9
2.2.2.5 Herediter Pankreatit	10
2.2.2.6 Neoplaziler	10
2.2.3 Akut Pankreatitte Patogenez ve Patofizyoloji	10
2.2.4. Tanısı ve Kliniği	12
2.2.5. Tanı Testleri	14
2.2.6. Akut Pankreatitte Prognostik Skorlamalar	16
2.2.6.1. Ranson Kriterleri	16

2.2.6.2 APACHE II Skorlaması	17
2.2.6.3 BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) Skorlaması	19
2.2.6.4 Imrie Skorlaması (Modifiye Glaskow II Skoru)	19
2.2.6.5 HAPS Skorlaması	20
2.2.7 Akut Pankreatit Şiddetini Sınıflama	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
5.BULGULAR	24
6.TARTIŞMA	39
7. KISITLILIKLAR	43
8. SONUÇLAR	44
KAYNAKÇA	45

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA BISAP SKORU İLE C REAKTİF
PROTEİN, ALBÜMİN, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORANI GİBİ BİYOKİMYASAL DEĞERLERİN
BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit, ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur. Kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödemden pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve ölüme neden olan sistemik inflamasyona kadar ciddiyeti değişebilir. Bu nedenle başvuru anında erken tanı ve tedavi önemlidir. Pankreatit tanısında kullanılan skorlamalar yıllar boyunca araştırılmıştır. Yaygın kullanımı olan Ranson kriterleri 48 saat sonra tekrar değerlendirme gerektirdiği için başvuru anında prognozu öngörecektir. Çalışmamızda da BISAP skorlamasına, her kurumda kolayca bakılabilecek, ucuz, hızlı ulaşılabilen CRP, albümin, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı gibi biyokimyasal markerları ekleyerek, etkinliğini ve tanı gücünü artırıp artırılamayacağını inceledik.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde 2010 yılından itibaren takip edilmiş 186 akut pankreatit tanılı hasta retrospektif olarak hastane sisteminden tarandı. Tarama parametrelerine tam olarak ulaşılabilen 125 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Atlanta kriterlerine göre 46 hafif, 61 orta, 18 ciddi akut pankreatitli hasta olarak 3 gruba ayrıldı. Hastane sisteminden hastaların toraks ve batin tomografileri değerlendirildi. Hastaların operasyona alınıp alınmadıkları, perkutan drenaj yapılıp yapılmadığı kontrol edildi. Yoğun bakım ve servis yatış süreleri hesaplandı. BISAP skoru parametrelerine göre klinik veriler ile puanlamaları yapıldı.

Bulgular: CRP hafif-orta/ciddi pankreatit karşılaştırmasında kesim değeri 110, duyarlılığı %65, spesifitesi %88 olarak bulunmuş; orta ve ciddi pankreatitli hastaları saptamada kuvvetli olarak değerlendirilmiştir. Gruplar hafif/orta – ciddi olarak ayrıldığında ise kesim değeri 204, duyarlılığı %63, spesifitesi %91 olarak kabul edilebilir kuvvette tanı gücü olduğu görülmüştür. Albumin ortanca değerinin ciddi pankreatitte düşük olduğu ($p<0.05$), hafif – orta/ciddi pankreatit olarak

karşılaştırıldığında 1/albumin kesim değerinin 0.2, duyarlılık %62, spesifite %60 olarak kabul edilebilir kuvvette tanı parametresi olarak bulunmuştur. Hafif/orta – ciddi pankreatit olarak karşılaştırıldığında ise kesim değeri 0.303, duyarlılık %61, spesifite %79 ile zayıf kuvvette tanı parametresi olarak bulunmuştur. Hafif – orta/ciddi pankreatit gruplarında kesim değeri 9.453 (%51,9 duyarlılık, %84 seçicilik) ile kabul edilebilir düzeyde tanı parametresi iken; hafif/orta – ciddi pankreatit grubunda 9.726 (%61 duyarlılık, %68 seçicilik) zayıf kuvvette tanı parametresi olarak değerlendirilmiştir. Hafif – orta/ciddi pankreatit olarak kıyaslandığında kesim değeri 285 (%36 duyarlılık, %91 seçicilik) olarak bulunmuş; ancak ciddi pankreatit ayrımı için anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Sonuç: Pankreatit şiddetini öngörmeye ayrı ayrı değerlendirildiklerinde CRP değerinin, albümin, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranına göre daha kuvvetli bir prediktör olduğu görüldü. Ancak BISAP değerine eklenerek karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık izlenmedi. Geniş bir örneklem ile daha kesin sonuçlar elde edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, CRP, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı, Albümin, BISAP

**EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF USING BISAP SCORE AND
BIOCHEMICAL VALUES SUCH AS C REACTIVE PROTEIN, ALBUMIN,
NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO
IN PATIENTS WITH ACUTE PANCRATITIS**

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Acute pancreatitis is a clinical feature characterized by damage caused by enzymes in the acinar cells of the exocrine pancreas and secondary inflammation. It can range in severity from mild self-limiting pancreatic edema to systemic inflammation leading to pancreatic necrosis, organ failure, and death. Therefore, early diagnosis and treatment are important at the time of admission; however, the scoring systems used in the diagnosis of pancreatitis have been investigated over the years. Since the widely used Ranson criteria require re-evaluation after 48 hours, there is a need for scoring to predict prognosis at the time of admission. In our study, we aimed to find whether it can increase BISAP score's effectiveness and diagnostic power by adding biochemical markers such as CRP, albumin, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, which can be easily checked in every institution, and which can be easily accessed in every institution.

Materials and Method: 186 patients with acute pancreatitis, who were followed up in Erciyes University General Surgery clinic since 2010, were retrospectively scanned from the hospital system. 125 patients whose parameters were fully attainable were included in the study. The patients were divided into 3 groups according to the Atlanta criteria as 46 mild, 61 moderate and 18 severe acute pancreatitis patients. Thoracic and abdominal tomographies of the patients from the hospital system were evaluated. It was checked whether the patients were taken into operation and whether percutaneous drainage was performed. length of stay in intensive care and hospitalization were calculated. Scoring was done with clinical data according to BISAP score parameters.

Results: In the comparison of mild-moderate/severe pancreatitis, the cut-off value was 110, the sensitivity was 65%, and the specificity was 88%; It has been evaluated as strong in detecting patients with moderate and severe pancreatitis. When the groups were divided as mild/moderate-severe, the cut-off value was 204, the sensitivity was

63%, and the specificity was 91%, with an acceptable diagnostic power. The median albumin value was found to be low in severe pancreatitis ($p < 0.05$), and the cut-off value of $1/\text{albumin}$ was 0.2, the sensitivity 62%, and the specificity 60% when compared as mild to moderate/severe pancreatitis were found to be an acceptable diagnostic parameter. When compared as mild/moderate-severe pancreatitis, the cut-off value was found to be 0.303, sensitivity 61%, and specificity 79% as a weak strength diagnostic parameter. While the cut-off value was 9,453 (51.9% sensitivity, 84% selectivity) in mild – moderate/severe pancreatitis groups, it was an acceptable diagnostic parameter; 9,726 (61% sensitivity, 68% specificity) in the mild/moderate - severe pancreatitis group were evaluated as weak-power diagnostic parameters. The cut-off value was found to be 285 (36% sensitivity, 91% selectivity) when compared with mild to moderate/severe pancreatitis; however, no significant results could be obtained for the diagnosing severe pancreatitis.

Conclusion: When evaluated separately in predicting the severity of pancreatitis, CRP value was found to be a stronger predictor than albumin, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio. However, no significant difference was observed when they were compared by adding them to the BISAP value. More precise results will be obtained with a larger sample.

Key Words: Acute Pancreatitis, CRP, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, Albumin, BISAP

KISALTMALAR

AİÖP	: Akut İnterstisyel Ödematöz Pankreatit
ANK	: Akut Nekrotik Koleksiyon
ANP	: Akut Nekrotizan Pankreatit
AP	: Akut Pankreatit
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Examination
AST	: Aspartat Transaminaz
BISAP	: Bedside Index of Acute Pancreatitis
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen – Kan Üre Azotu
CRP	: C Reaktif Protein
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
HAPS	: Harmless Acute Pankreatitis Score
HCT	: Hematokrit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MODS	: Multiorgan Disfonksiyonu
MR	: Manyetik Rezonans
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı Arteriyel
PLO	: Platelet Lenfosit Oranı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White Blood Cell – Beyaz Küre
WON	: Walled-off Necrosis

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Akut Pankreatitte Etyoloji.....	7
Tablo 2.	Akut Pankreatit Komplikasyonları	14
Tablo 3.	Ranson Kriterleri.....	17
Tablo 4.	APACHE II Skoru	18
Tablo 5.	BISAP Skorlaması	19
Tablo 6.	Imrie Skorlaması.....	19
Tablo 7.	Modifiye Marshall Skorlaması	21
Tablo 8.	Akut pankreatit şiddeti düzeylerine göre klinik parametrelerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 9.	Hastaların yaş, SIRS, efüzyon ve bilinç bulguları ile akut pankreatit şiddeti grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	26
Tablo 10.	Akut pankreatit şiddeti ile BISAP Skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	26
Tablo 11.	Akut pankreatit şiddetine göre klinik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesi	27
Tablo 12.	Akut pankreatit şiddetine göre klinik değişkenlerin tek değişkenli sıralı lojistik regresyon.....	28
Tablo 13.	BISAP ve Albümin sıralı çoklu lojistik regresyon	28
Tablo 14.	BISAP ve Nötrofil/Lenfosit sıralı çoklu lojistik regresyon	29
Tablo 15.	BISAP ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon	29
Tablo 16.	BISAP, Albümin ve Nötrofil/Lenfosit sıralı çoklu lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	30
Tablo 17.	BISAP, Albümin ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon.....	30
Tablo 18.	BISAP, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon.....	31
Tablo 19.	BISAP, Albümin, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon.....	31
Tablo 20.	Akut pankreatit şiddeti hafif ve orta- ciddi grupları için ilgili parametrelere ilişkin ROC curve analizlerinin incelenmesi	33

1.GİRİŞ

Akut pankreatit, ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur. Kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödemden pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve ölüme neden olan sistemik inflamasyona kadar ciddiyeti değişebilir.

Hastalığın şiddetini belirlemek için günümüze kadar çeşitli kriterler kullanılmış ve araştırılmıştır. Ranson kriterleri akut pankreatit ciddiyetini değerlendiren, sık kullanılan bir skorelama sistemidir. Bu sistemin en önemli dezavantajı hastanın başvuru anında net değerlendirmeyi sağlayamaması, bu nedenle acile başvuran hastalarda prognozu öngörmede yetersiz kalmasıdır. Bu nedenle acilde başvuru anında kullanılabilecek, hızlı ve etkili değerlendirme için birçok kriter ve skorelama sistemi araştırılmaktadır. Son yıllarda kullanım kolaylığı ve basit olmasının yanında APACHE II kadar doğru tahminler yapabiliyor olması nedeniyle risk skorlamasında Bedside Index of Acute Pancreatitis- Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi (BISAP) kriterleri ilk 24-48 saat için önerilmektedir.

Çalışmamızda da BISAP skorlamasına, her kurumda kolayca bakılabilecek, ucuz, hızlı ulaşılabilen CRP, albümin, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı gibi biyokimyasal markerları ekleyerek, etkinliğini ve tanı gücünü artırıp artıramayacağını inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Yapısı

2.1.1. Pankreasın Anatomisi

2.1.1.1. Pankreas Embriyolojisi

Ortalama pankreas ağırlığı 75-125 gr, uzunluğu 10-20 cm'dir. Retroperitoneal olarak 1. lomber vertebra önünde yerleşmiştir. Baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 ana bölümden oluşur. 4. gebelik haftasında primitif duodenal endodermden dorsal ve ventral tomurcuklanma ile oluşur. 8. haftada safra ağacı ile birleşen, başın alt kısmı ile unsinat proçesi oluşturan ventral tomurcuk ile gövde, kuyruk ve boyun kısmını oluşturan dorsal tomurcuk kaynaşarak pankreası oluşturur.

2.1.1.2. Pankreas Arteriyel Dolaşımı

Baş kısmı orta hat sağında, duodenum C halkasına oturmuş olarak bulunur. Pankreas baş kısmının hemen arkasında vena kava, sağ renal arter ve her iki renal ven bulunur. Boyun hemen süperior mezenterik venin (SMV) önünde yer alan kısa bir segmenttir. Pankreas gövde ve kuyruk orta hattın sol tarafında gerota fasyası önünde ilerleyerek dalak hilusunda sonlanır.

Pankreas başı ve unsinat proçes anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterler ile beslenir. Hepatik arterden köken alan gastroduodenal arter süperior dalları, süperior mezenterik arterden (SMA) köken alanlar inferior dalları oluşturur. Diğer pankreas

kısımları splenik arterden dallar ile beslenir. Dorsal pankreatik arter, splenik arterden köken alır. Pankreas posteriorunda seyrederek inferior pankreatik artere dönüşür ve kuyruk kısmında sonlanır.

2.1.1.3.Pankreas Venöz Dolaşımı

Pankreas başı venöz dolaşımı anterior ve posterior pankreatikoduodenal venlere olur. Posterior süperior pankreatikoduodenal ven pankreas boynunun üst sınırında lateralden SMV'e girer. Anterior süperior pankreatikoduodenal ven pankreasın alt sınırında SMV'e dökülür. Inferior pankreatikoduodenal venler ise unsinat proçesin alt sınırında SMV'e girer. Diğer pankreas kısımları splenik venöz sistem üzerine drene olur.

2.1.1.4. Pankreas Lenfatik Drenajı

Lenf kanalları çoğunlukla damarlara paralel şekilde uzanım göstermektedir. Pankreas baş kısmı dominant olarak çölyak lenf nodlarına drene olmaktadır. Anterior bölgeye ait lenfler peripilorik nodlara drene olurken, kuyruk ve gövde bölümü ise pankreatikolienal düğümlerin içerisine lenf drenajı yapmaktadır.

Pankreas sempatik ve parasempatik sinir sistemlerince innerve olur. Parasempatik sistem endokrin ve ekzokrin fonksiyonları uyarırken sempatik sistem bu sekresyonları inhibe eder. Pankreas aynı zamanda somatostatin, kalsitonin gen ilişkili peptit gibi aminler ve peptitlerce uyarılan nöronlarla da innerve olur. Bu nöronların tam etkileri bilinmese de endokrin ve ekzokrin fonksiyonları etkilemektedir. Pankreas aynı zamanda ilerlemiş pankreas tümörleri, akut veya kronik pankreatitlerde olan ağrıdan sorumlu afferent lifler açısından da zengindir. Bu somatik lifler çölyak gangliyonuna ilerler.

2.1.2. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas kütlelerinin %85'i ekzokrin pankreas, %10'u ekstraselüler matriks ve %4'ü de damar ve majör kanallardan oluşmuştur. Endokrin doku glandın %2'sini oluşturmaktadır.

2.1.2.1. Ekzokrin Pankreas

Asiner hücreler yiyeceklerdeki proteinleri sindiren tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, elastaz gibi proteazları hücre içi zimojen granüller halinde inaktif

olan proenzimler olarak sentezler. Pankreasın uyarılması ile bu proenzimler pankreas kanalına ve oradan duodenum lümenine salınırlar. Duodenal mukoza enterokinazı sentezleyip salgılayarak tripsinojenden tripsinin dönüşümünü sağlayan enzimatik aktivasyonu sağlar. Tripsin diğer proenzimlerin de otoaktivasyonunu yaparak protein sindiriminde önemli rol oynar. Asiner hücreler pankreatik amilaz ve gliserol ester hidrolaz olarak da bilinen lipazı aktif enzimler olarak üretirler. Pankreatik amilaz selüloz hariç büyük polisakkaritleri duodenal ve jejunal oligosakkaridazlar tarafından sindirilebilecek oligosakkaritlere hidroliz eder. Pankreatik lipaz sindirimdeki yağları yağ asitleri ve 2-monogliseritlere hidroliz eder. Asiner hücreler aynı zamanda kolipaz, kolesterol ester hidrolaz, fosfolipaz A2 gibi yağ sindiren proenzimleri ve DNA, RNA hidrolizinde kullanılan deoksiribonükleaz ve ribonükleazı salgılar. Proenzim olarak üretilen ve depolanan enzimlerin erken aktivasyonunu engelleyerek otofajiden koruyan tripsin inhibitörü yine asiner hücrelerden salgılanır, serin proteaz inhibitörü Kazal tip1 (SPINK1) geni tarafından kodlanır.

Kanal hücreleri ise asiner hücreler tarafından salgılanan enzimleri dilüe etmek ve dağıtmak için gerekli suyu ve elektrolitleri salgılar. Pankreas salgısı 500-800 ml/gün, izoosmotik, renksiz, kokusuz ve yüksek bikarbonat sebebiyle alkali pH'a sahiptir. Bikarbonat, karbonik anhidraz enzimi tarafından karbonik asitten elde edilir. Bikarbonat (HCO_3) ve klor (Cl) sekresyonu salgılama evresine göre önemli değişiklik gösterse de sodyum (Na) ve potasyum (K) konsantrasyonları sabit değerdedir ve plazmadaki değere eşittir. Bikarbonat salınımının majör uyararı sekretin olmakla birlikte, kolesistokinin de sekresyonunu stimüle eder. Gastrin ve asetilkolin de HCO_3 sekresyonunun zayıf uyarıcıları iken; somatostatin, pankreatik polipeptid ve glukagon ise ekzokrin sekresyonları baskılar.

2.1.2.2. Endokrin Pankreas

Normal yetişkin pankreasında yaklaşık 1 milyon Langerhans adacığı vardır. Bu adacıkların çoğunda alfa, beta, delta, epsilon ve pankreatik polipeptit (PP) salgılayan PP hücrelerinden 3000-4000 hücre bulunur.

Beta hücrelerinden insülin salgılanır. Azalmış glukoneogenez, glikojenoliz, yağ asidi yıkımı ve katejenez; artmış glukojenez, protein sentezi ve glukoz uptake i ile ilişkilidir.

Yine beta hücrelerinden salgılanan amilin, insülin sekresyonu ve fonksiyonunda modülasyon/ kontrmodülasyon yaparken; pankreastatin ise insülin ve somatostatin salınımını azaltıp glukagon salınımını artırır, pankreasın ekzokrin sekresyonları azaltır.

Alfa hücrelerinden glukagon salgılanır. Hepatik glukojenoliz ve glukoneogenezi artırarak insüline ters etki eder.

Delta hücrelerinden somatostatin salgılanır. Tüm gastrointestinal sistemde sekresyonu inhibe eder. Hücre büyümesini inhibe eder.

PP hücreleri pankreatik polipeptit salgılayarak pankreasın ekzokrin sekresyonu ve insülin sekresyonunu inhibe edip, insülinin hepatik etkisini artırır.

Epsilon hücrelerinden salgılanan ghrelin insülin salınımı ve etkisinin azaltılması ile ilişkilidir.

Pankreas içindeki hücreler, kan şekeri seviyelerinin (homeostaz) korunmasına yardımcı olur. Bunu yapan hücreler, pankreas boyunca bulunan pankreas adacıklarında bulunur. Kan şekeri seviyeleri düşük olduğunda, alfa hücreleri kan şekeri seviyelerini artıran glukagon salgılar. Kan şekeri seviyeleri yüksek olduğunda beta hücreleri, kandaki glikozu düşürmek için insülin salgılar. Adacıktaki delta hücreleri ayrıca insülin ve glukagon salınımını azaltan somatostatin salgılar.

Glukagon, karaciğerde glukoz oluşumunu ve glikojenin glukoz dönüşümünü artırarak glukoz seviyelerini artırma görevi görür. Aynı zamanda yağ ve kasta glukoz alımını da azaltır. Glukagon salınımı, düşük kan şekeri veya insülin seviyeleri ile ve egzersiz sırasında uyarılır. İnsülin, glukozun hücreler (özellikle çizgili kas) tarafından alımını kolaylaştırarak ve proteinlerin, yağların ve karbonhidratların oluşumunda kullanımını teşvik ederek kan şekeri seviyelerini düşürme görevi görür. İnsülin başlangıçta preproinsülin adı verilen bir öncü form olarak oluşturulur. Bu, proinsüline dönüştürülür ve C-peptid tarafından insüline bölünür ve daha sonra beta hücrelerinde granüllerde depolanır. Glukoz beta hücrelerine alınıp parçalandığında insülin salınımını uyararak hücre zarının depolarizasyonuna neden olmaktadır.

İnsülin ve glukagon salgılanmasını etkileyen ana faktör kan plazmasındaki glukoz düzeyleridir. Otonom sinir sistemi de bu düzenlemede rol oynar. Sempatik sinirlerden salgılanan katekolaminler tarafından sempatik sinir sisteminin beta-2 reseptörlerinin aktivasyonu insülin ve glukagon salgılanmasını uyarırken, alfa-1 reseptörlerinin aktivasyonu salgılanmayı inhibe eder. Parasempatik sinir sisteminin M3 reseptörleri, beta hücrelerinden insülin salınımını uyarmak için sağ vagus siniri tarafından uyarıldığında etki gösterir. (1) (2)

2.2 Akut Pankreatit

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Pankreatit, tripsinin uygunsuz aktivasyonu ve sonucunda ortaya çıkan zimojen aktivasyonu ile otosindirimin meydana geldiği inflamatuvar bir süreç olarak tanımlanır. (3) (4) Hastalık, hafif ve kendini sınırlayıcı süreçten enfekte pankreatik nekroz, multiorgan yetmezliği ve mortaliteye kadar uzanan farklı klinik tablolarda karşımıza çıkabilir. Şiddetli akut pankreatit, safra kesesi taşları ve alkol başta olmak üzere çeşitli etiyolojilere sahip olabilir. (5) Hastaların çoğunda klinik komplikasyonsuz düzelir; ancak 2 haftayı aşan bir yoğun bakım takibinde hastaların %25'inde önemli komplikasyonlar ve mortalite izlenir. (6) (7) Mortalite insidansı farklı sosyoekonomik nüfus grupları arasında değişmektedir. Beyazlarda 5.7/10000 iken siyah ırkta bu oran 20.7/100000'dir. (8)

İnsidansı 13-45/100 000 olup, acil başvurularında en çok hospitalizasyon gerektiren hastalıklardan birisidir. Yıllar içinde yatan hasta sayısı gittikçe artmakta olup 2000-2009 yılları arasındaki artış %30'lar düzeyindedir. Günümüzde toplam hastanede kalış süresinin uzunluğu açısından 2. sırada, maliyetleri ve hastanedeki ölümler açısından da 5. sıradır. (9) (10)

2.2.2 Akut Pankreatit Etyolojisi

Etyolojide safra taşları (%40-70) ve alkol (%25-35) hastaneye başvuran AP olgularının %80'inde etkindir. Geriye kalan %20'lik bölümünde ise birçok faktör rol alabilir. Bunlar arasında endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), hiperlipidemi,

diyabet, enfeksiyonlar, ilaçlar, pankreas kanalı ortak safra kanalı veya ampuller bölgenin yapısal anomalileri, pankreas neoplazileri, geçirilmiş ameliyatlar, vasküler hastalıklar, künt ve penetran karın travmaları, hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, renal transplantasyon, herediter pankreatit veya idiyopatik nedenler bulunmaktadır. (Tablo 1)

AP görülmesinin medyan (ortanca) yaşı etiyolojiye bağlı olarak değişir. Alkol ve ilaç nedenli pankreatitler 3. veya 4. dekatlarda görülür ve 6. dekatta görülen safra taşı ve travmaya bağlı pankreatitlere göre farklılık gösterir. Cinsiyet farklılığı muhtemelen daha çok etiyolojiyle ilgilidir. Obezite ve sigara kullanımı bağımsız bir risk faktörüdür. (6)

Tablo 1. Akut Pankreatitte Etyoloji

MEKANİK
• Biliyer sistem hastalığı • Travma: Eksternal, cerrahi, ERCP • Pankreatik Kanal Obstrüksiyonu: neoplazmlar, herediter (pankreas divizum, oddi sfinkter disfonksiyonu), ampullar ve duodenal lezyonlar
METABOLİK
• Alkol • Hiperkalsemi • Hiperlipidemi • İlaçlar; Asetaminofen, Azatioprin, Sulfonamid, Sulindak, Tetrasiklin, Valproik Asit Didanosin, Methildopa, Metronidazol, Östrojenler, Furasemid, Tiyazid Diuretikleri, Oktreotid, 6-Merkaptopurin, Pentamidin, Salisilatlar, Kortikosteroidler, Sulfamethoksazol- Trimetoprim, Eritromisin, Nitrofurantoin, Prokainamid, 1-Asparaginaz, Propofol • Toksinler; Akrep Zehiri, Etanol, Çinko • Herediter; Gen mutasyonları; CFTR, PRSS1, SPINK1
ENFEKSİYONLAR
• Bakteriyel; M. pneumoniae, Campylobacter, Mycobacterium tuberculosis • Viral; Kabakulak, Kızamık, Kızamıkçık, Koksaki B, EBV, HIV, HCV • Paraziter; Clonorchis sinensis, Ascaris lumbricoides
VASKÜLER/İSKEMİ
• hipoperfüzyon/Şok • Emboli • Vaskülit
OTOİMMÜN
• Primer sklerozan kolanjit, Primer bilier siroz, romatoid artrit, SLE, chron hastalığı
İDİYOPATİK

ERCP = Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; PRSS1 = proteaz serin 1 (trypsin 1); SPINK1 = serin proteaz inhibitor Kazal-tip 1.

2.2.2.1 Safra Taşları

AP olgularının %40-70'inden sorumludur. Taş milimetrik ise akut pankreatit gelişme riski %20'lere çıkar. Semptomatik safra taşı varlığında akut pankreatit insidansı %3-8 arasındadır. 50-70 yaş kadınlarda daha sık görülür.

İdiyopatik denilen olguların çoğunun duodenal drenaj sıvılarında safra kristallerinin bulunması, bu olgularda da asıl etkenin mikrotaşlar olduğunu düşündürmektedir. Bu okkült mikrolitiazis muhtemelen idiyopatik akut pankreatitlerin yarısından sorumludur. Bu nedenle tekrarlayan pankreatit atakları geçiren ve etiyolojide herhangi bir patoloji saptanamayan hastalarda kolesistektomi yapılması önerilmektedir.

Biliyer pankreatitte etken mekanizma olarak üç teori öne sürülmüştür. Bu konuda üç temel mekanizmadan bahsedilebilir. İlk olarak 1901'de Opie tarafından ileri sürülen ortak kanal teorisine göre, taşların ampulla Vateri düzeyinde distal birleşik kanalı geçici olarak tıkaması ile safranin pankreas kanalına reflü olması AP'ye neden olmaktadır. Ancak bu yaklaşım deneysel modellerde kanıtlanamamıştır. Ayrıca, anatomik olarak insanların %90'ında ana safra ve pankreas kanalları duodenuma açılma noktasında birleşirler ve ampullaya oturmuş bir taş çoğunlukla iki kanalı beraber tıkar. Sadece %10 hastada safranin pankreas kanalına reflü olmasına izin verecek uzunlukta bir ortak kanal vardır. Diğer yandan, pankreas kanal basıncı ana safra yolu içindeki basınçtan daha yüksektir, dolayısıyla teorik olarak kolay kolay reflü gelişmez. Bir diğer mekanizmada ise, taşın sfinkter boyunca hareketinden kaynaklanan geçici sfinkter yetersizliğinin, duodenal sıvı ve safranin pankreatik kanala reflü olmasına yol açabilmesidir. Fakat bu yaklaşım da papillotomi sonrası, genellikle AP görülmemesi nedeniyle kabul görmemiştir. Safra taşından kaynaklanan AP ile ilgili üçüncü bir teori de pankreatik kanal tıkanmasının duktal hipertansiyona yol açmasıdır. Kanal içinde geriye doğru oluşan bu basınç artımı, minör kanallarda bozulmaya, pankreatik sıvının pankreas interstisyumundan daha az alkali bir ortama ekstravazasyonuna ve enzim aktivitesinin başlamasına yol açabilecek bir faktör olarak ileri sürülmektedir. Ancak kanalın tıkandığı kanser olgularının az bir kısmında pankreatit gelişmesi bir soru işareti olarak kalmaktadır. Görüldüğü gibi her üç hipotez de safra taşlarının pankreatit oluşturma mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır.

Hayvan modelleri, sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu artıran safra tuzlarının doğrudan asiner hücre nekrozu yaptığını göstermiştir; ancak bu durum insanlarda kanıtlanmamıştır. (11)

2.2.2.2 Alkol

Aşırı etanol tüketimi (en az 5 yıl boyunca > 100 g/gün) AP'nin dünyadaki ikinci en sık nedenidir. Olguların %35'ini oluşturur ve 30-45 yaş erkeklerde daha sık görülür. TNF- α ve IL-1 üretimini arttıran nükleer faktör κ B (NF- κ B) gibi proinflamatuvar yolları tetikler. Kaspazların ekspresyonu ve aktivitesini de artırır. Bu şekilde apoptozisi uyarır. Ek olarak alkol, pankreatik perfüzyonu azaltır, oddi sfinkteri spazmını indükler ve kanalların içindeki proteinlerin çökmesi yoluyla pankreatik kanalları tıkar. (12)

2.2.2.3 Hiperlipidemi

AP'ye neden olan hipertrigliserideminin tam mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kabul edilen teoriler, aşırı trigliseridlerin pankreatik lipaz tarafından serbest yağ asitlerine metabolizmasının, pankreas hücresi hasarına ve iskemiye yol açan hayvan modellerini baz almaktadır. (13) İskemiye yol açan pankreas kapillerindeki trigliseridlere bağlı hiperviskozite de önerilmiştir; ancak bu iskeminin neden sadece pankreasta meydana geldiği ve diğer organlarda olmadığını açıklamamaktadır. CFTR ve ApoE gen mutasyonu gibi spesifik genetik mutasyonlar hipertrigliseridemi ve akut pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. (14) (15)

1000 mg / dL ve üzerindeki trigliserit seviyeleri AP ile ilişkilendirilmiştir; ancak AP'nin hangi trigliserit değerinde görüleceği kesin olarak bilinmemekte ve kişilere göre değişim göstermektedir. (16)

2.2.2.4 İyatrojenik Pankreatit

İyatrojenik pankreatit en sık endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) sonrasında ortaya çıkar. ERCP'e bağlı iyatrojenik akut pankreatit insidans oranı %5-10 kadardır. (17) Yüksek riskli hastaların pankreas kanalına profilaktik stent yerleştirilmesinin ERCP sonrası pankreatit gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. (18) (19)

Pankreatik biyopsi, ekstrahepatik biliyer sistem ve ampulla vateri eksplorasyonu, distal gastrektomi, splenektomi, kolektomi, nefrektomi, aort anevrizması ameliyatı,

lenfadenektomi gibi birçok cerrahi girişim sonrası ya da splanknik hipoperfüzyona neden olabilen kardiyopulmoner by-pass ve kardiyak transplant gibi ameliyatlardan sonra da AP oluşabilir.

2.2.2.5 Herediter Pankreatit

Herediter pankreatit, genellikle sık ve tekrarlayan pankreatit ataklarıyla ortaya çıkar ve pankreas dokusu kademeli olarak disfonksiyonel fibroz doku haline gelir. Diğer pankreatit nedenleriyle karşılaştırıldığında yüksek diyabet oranları ve ekzokrin yetmezliği ile ilişkilidir. (20) Yayınlanmış vaka serileri, hastaların yaklaşık %37'sinde ekzokrin yetmezliğin ve %32'sinde endokrin yetmezliğinin olduğunu göstermektedir. Bu hastalar genellikle 10 yaşından önce teşhis alırlar. (21) En sık görülen germ line mutasyonu, katyonik tripsin kodlayan PRSS1 genidir. Bunun dışında SPINK1, CTSC ve CFTR mutasyonları da tanımlanmıştır. (22)

2.2.2.6 Neoplaziler

Biliyer olmayan AP'li hastalarda, obstrüksiyona yol açabilecekleri için periampüller bölge tümörleri, özellikle 40 yaş üstünde etyolojisi netleştirilememiş hastalarda mutlaka düşünülmelidir. AP'li hastaların yaklaşık %1-2'sinde pankreatik tümör (özellikle intraduktal papiller müsinöz tümör) saptanmıştır. Tümör AP ile prezente olabilir. Pankreas neoplazilerinin %5-14'ünün AP ile birlikte olduğu görülmüştür. (6) (23)

2.2.3 Akut Pankreatitte Patogenez ve Patofizyoloji

Fizyolojik koşullar altında, asiner hücreden inaktif enzimlerin salgılanması kalsiyum ilişkili sekretuar ajanlara yanıt olarak meydana gelir. Sindirim enzimlerinin erken aktivasyonu akut pankreatitte ilk saptanabilir olaylardan biridir ve sitozolik kalsiyumun yüksekliği eşlik eder. (24) Sıçanlarda ana pankreas kanalı ligasyonunun asiner hücre içinde aktif tripsin ve Ca^{2+} birikimine yol açtığı gösterilmiştir. (25) Aslında, sindirim enzimlerinin aktivasyonundan Ca^{2+} 'da artış sorumludur. Asiner hücrelerin bir kolesistokinin (CCK) analoguyla hiperstimülasyonunda, deney hayvanlarında pankreas kanalının ligasyonundan sonra, medikasyon uygulanmasından sonra ve asiner hücrelere safra tuzlarının uygulanmasından sonra anormal bir sitozolik kalsiyum yükselmesi gösterilmiştir. (26).

Aktif sindirim enzimleri, makrofajların güçlü uyarıcılarıdır ve deneysel olarak tümör nekroz faktörü TNF- α ve interlekin IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediği gösterilmiştir. (27) Aktif tripsinin intraperitoneal enjeksiyonu, periton içinde TNF-a üretimini indüklerken, ısı ile inaktive edilmiş tripsin enjeksiyonunun hiçbir etkisi olmamıştır. Pankreas asiner hücreleri de proinflamatuvar sitokinler üretebilirler ve bunu aktif sindirim enzimlerinin varlığına yanıt olarak yaparlar. (28) Akut pankreatitli hayvanlardan alınan asit sıvısının yüksek konsantrasyonlarda çok çeşitli proinflamatuvar sitokinler içerdiği gösterilmiştir ve bu sıvının diğer hayvanlara uygulandığında daha fazla sitokin üretimini indükleyebileceği gösterilmiştir. (29) (30) Periton boşluğundan, sitokinler torasik duktus yoluyla sistemik dolaşıma hızla girer ve buradan birçok vücut sistemini etkiler. Akut pankreatitte multiorgan disfonksiyon sendromuna (MODS) ilerleyen sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) sorumludur. CC, CXC sitokin aileleri, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtların patogeneğinde yer alırken; preprotakinin-A (PPT-A) gen ürünleri, P maddesi ve nörokinin NK-A akut pankreatitte akciğer hasarına yol açmada suçlanır. (31)

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1- α ve RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted) gibi CC kemokinleri esas olarak monositleri aktive ederken; IL-8, büyümeyle ilişkili onkojen (GRO) -a ve epitelyal nötrofil aktive edici protein (ENA) -78 gibi CXC kemokinler, güçlü nötrofil kemoatraktanlar ve aktivatörlerdir; P maddesi ve NK-A ise nörojenik inflamasyonda önemli rol oynar. (32)

Dolaşımdaki sitokin seviyeleri hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. (33) Met RANTES (CC kemokin reseptör antagonisti) gibi proinflamatuvar sitokin aktivitesinin erken inhibisyonunun ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin uygulanmasının hayvanlarda deneysel pankreatitin şiddetini azaltabileceği gösterilmiştir. (34), (35)

Sitokin üretimi, daha baskın olarak NF κ B ve diğer bir dizi transkripsiyon faktörü tarafından yönetilir. Bu transkripsiyon faktörü, akut pankreatitin başlamasından itibaren 30 dakika içinde pankreasta ve kısa bir süre sonra uzak dokularda aktive olur. (36) (37) NF κ B inhibisyonunun deneysel akut pankreatiti iyileştirdiği gösterilmiştir. (38) (39) Bu da akut pankreatitin sistemik etkilerinin önlenmesinde yararlı bir yaklaşım olabilir.

Siklooksijenaz (COX)-2 inhibisyonu (veya genetik delesyonu) aynı zamanda lokal ve sistemik proinflatuvar nötrofillere bağlı lokal ve sistemik hasarı da inhibe eder. (40)

Bu inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması sonucunda pankreatik vasküler geçirgenliği artarak ödem, hemoraji ve mikrotrombüsler gelişir. Sıvı peripankreatik mayi veya pankreatik ödem şeklinde birikebilir. Pankreatik mikrosirkülasyondaki yetersizlik, pankreatik/peripankreatik hipoperfüzyon ve nekrozlara yol açar.

Akut pankreatitin lokal komplikasyonlarının tanısına ait radyolojik kriterler, revize Atlanta bildirgesinde yayınlanmıştır. Tomografi görüntüleri dikkate alınarak yapılan bu sınıflamada, pankreatik ve peripankreatik dokuların nekrozsuz, akut inflamasyonu “akut intertisyal ödematöz pankreatit (AİÖP)” olarak isimlendirilirken, bu bölgelerde gelişen nekroza bağlı hipoperfüzyon bölgelerinin görülmesi ile “akut nekrotizan pankreatit (ANP)” tanısı konur.

1. Akut peripankreatik sıvı kolleksiyonu; AİÖP’te ilk 4 hafta içinde gelişen, peripankreatik, homojen sıvı toplanmasıdır.
2. BT’de kapsülü olmayan, homojen bir sıvı izlenir. Peripankreatik fasial planlar normaldir ve tüm pankreas boyanır, nekroz yoktur.
3. Pankreatik Psödokist; AİÖP’te genellikle 4 hafta sonra görülen ve pankreas dışında, iyi gelişmiş bir inflamatuvar kapsülü olan sıvı koleksiyonudur, nekroz yoktur.
4. Akut nekrotik koleksiyon (ANC); ANP’te ilk 4 hafta içinde, pankreatik parankim ve/veya peripankreatik dokuda sıvı ve nekroz içeren heterojen bir kolleksiyon olup, kapsül içermez.
5. Duvarı oluşmuş nekroz (WON); ANP’te 4 hafta sonra, pankreatik parankim ve/veya peripankreatik dokuda oluşan, kapsülü, nekrotik bir koleksiyondur. İntraparankimal sıvı kolleksiyonları psödokist olmayıp, ANC veya WON olarak yorumlanmalıdır. Psödokistler nadiren enfekte olurlar, ANC ya da WON enfekte olabilir ve çoğunlukla girişim gereklidir.

2.2.4. Tanısı ve Kliniği

Karın ağrısı, bulantı ve kusma akut pankreatitin ana semptomlarıdır. Karın ağrısı genellikle epigastrik bölgededir ve sıklıkla arkaya doğru yayılır. Ağrı sabittir,

maksimum yoğunluğuna 30-60 dakikada ulaşır ve günlerce devam eder. Deliryum, çoklu organ sistemi yetmezliği veya koma ile başvuran hastalarda bu karakteristik semptomlar maskelenebilir.

Fizik muayene genellikle taşikardiyi ortaya çıkarır. Daha ağır vakalarda hipotansiyon, takipne, dispne ve subfebril ateş görülür. Konfüzyon, deliryum ve nadiren koma mevcut olabilir. Barsak sesleri azalır ve karın genellikle distandü olur. Epigastrik veya daha yaygın olabilen karın palpasyonuna hassasiyet tipiktir, oysa rebound ve defans daha az sıklıkla olur. Alt akciğer alanlarında perküsyon alınamayan durumlarda plevral efüzyon düşünölmelidir. Nadir fiziksel bulgular olan lomber bölgedeki ekimozlar (Gray-Turner işareti) veya umbilikusdaki ekimozlar (Cullen işareti), penis kökündeki ekimoz (Fox bulgusu) nekrotizan pankreatitlerde retroperitondaki sıvı ve kanın bu boşluklara ve yumuşak dokular arasına drene olması ile oluşur. Biliyer obstruksiyon varsa sarılık mevcut görülür.

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun varlığı, daha şiddetli pankreatitin göstergesidir. Taşikardi, dispne, takipne, ortostatik hipotansiyon, plevral efüzyon, oksijen desatürasyonu veya şok kliniği üçüncü boşluğa kayıpları, komplikasyon gelişme riskini ve daha kötü prognozu gösterir. Daha şiddetli pankreatit, pankreatik nekroz, daha fazla peripankreatik sıvı birikimi ve ekstra pankreas organlarının işlev bozukluğu ile karakterizedir.

Akut pankreatit tanısı aşğıdaki üç kriterden en az ikisini gerektirir:

- 1.Pankreatit ile uyumlu karın ağrısı,
- 2.Normalin üst sınırının en az üç katı serum amilaz veya lipaz değeri,
- 3.Görüntülemede akut pankreatit ile uyumlu görüntüleme bulguları. (Kontrastlı BT, MRI veya ultrason).

Hafif pankreatiti olan hastalarda lokal veya sistemik komplikasyonlar yoktur, orta derecede pankreatitli hastalarda 48 saatten daha az süren lokal veya sistemik komplikasyonlar vardır ve şiddetli pankreatitli hastalarda 48 saatten fazla devam eden organ yetmezliği vardır.

Tablo 2. Akut Pankreatit Komplikasyonları

L O K A L	1.Pankreatik Assit 2. Akut (Peri)Pankreatik Sıvı Koleksiyonu 3. Pankreatik PsöDokist Ve Apseler 4.Steril Nekrotik Koleksiyonlar (Akut Nekrotik Koleksiyon, Duvarla Çevrilmiş Nekroz) 5.Enfekte Pankreatik Nekroz 6. Komşu Organlarda Sorunlar: Hemoraji, Tromboz, Bağİrsak Enfarktı, Mekanik İkter, Fistül Formasyonu, Mekanik Obstruksiyon
S İ S T E M İK	1. Pulmoner: Plevral Effüzyon, Atelektazi, Pnömoni, Ards 2. Kardiovasküler: Hipovolemi, Hipotansiyon, Perikardial Effüzyon, Ani Ölüm, Non-Spesifik St-T Dalgası Değişiklikleri 3. Hematolojik: Hemokonsantrasyon, Dissemine İntravasküler Koagülasyon 4.Gı Kanamalar: Peptik Ülser, Eroziv Gastrit, Portal Veya Splenik Ven Trombozuna Bağlı Varisler 5.Renal: Oligüri, Azotemi, Renal Arter/Ven Trombozu 6. Metabolik: Hiperglisemi, Hipokalemi, Hipertrigliseridemi, Ensefalopati, Aniden Gelişen Körlük (Purtscher Retinopatisi) 7. Santral Sinir Sistemi: Psikoz, Yağ Embolisi, Alkol Yoksunluğu Sendromu 8. Yağ Nekrozu: İntraabdominal Sabunlaşma, Subkutan Doku Nekrozu
U Z U N D Ö N E M	1. Endokrin Ya Da Ekzokrin Pankreas Yetmezliği 2.Kronik Pankreatit

2.2.5. Tanı Testleri

Ciddi sıvı kaybı, kan üre azotu ve kreatinin düzeylerinde yükselmeye ve prerenal azotemiye yol açabilir. Ayrıca hiperglisemi, hipoalbuminemi ve bazı olgularda tetaniye neden olan hipokalsemi (intraperitoneal çökeltilere bağlı) de görülebilir.

Serum amilaz konsantrasyonu hemen daima hastalığın başlangıcıyla yükselmeye başlar ve birkaç saatte pik yapar. Normale dönmeye önce 3-5 gün kadar yüksek kalır. Aslında yarılanma ömrü çok kısa (10 saat) olduğu için ilk 24 saatte bile normale dönebileceği dikkate alınmalıdır. İdrar amilaz düzeyleri, sıklıkla serum düzeyleri normale döndükten sonra da günlerce yüksek kalır. Bu nedenle ayrıca idrar amilaz konsantrasyonunun ölçülmesi önerilmektedir. İnce bağırsak obstrüksiyonu, duodenal ülser perforasyonu ya da diğer intraabdominal inflamatuvar patolojilerde hiperamilazemi görülebilir. Bu

nedenle pankreasa spesifik pankreatik amilaz (P-izoamilaz) ölçümünün yapılabilmesi testin spesifitesini %83'den %93'lere, sensitivitesi de %83'den %94'lere yükseltmektedir.

Lipaz da akut atağı takiben 4-8 saatte yükselir ve 24. saatte pik yapar, 8-14 gün yüksek seviyede devam eder. Yani kan düzeyi amilazdan daha uzun süre yüksek kalır ve geç dönemde amilazdan daha hassas bilgi verebilir. Ayrıca amilaza göre daha spesifiktir. Genel olarak spesifitesi ve sensitivitesi %95'ler düzeyindedir. Hem amilazın hem de lipazın akut pankreatit şiddeti ve prognozu ile ilişkisi gösterilememiş olup tanı konulduktan sonra takipte kullanılması önerilmemektedir.

Akut pankreatitin şiddetini belirlemede ise IL-6, IL-8 ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinden bahsedilebilir. Özellikle CRP değeri yeterince anlamlı hale gelmediği ilk 2 gün içinde IL-6 ve IL-8 düzeylerindeki artışlar daha belirgindir. Buna rağmen yaygın olarak bakılabilen CRP değeri en yaygın kullanılan parametredir.

Abdominal ultrasonografi (USG), pankreatik genişleme, ödem veya ilişkili peripankreatik sıvı koleksiyonlarını tespit ederek akut pankreatit varlığını doğrulayabilir. Pankreasın USG de değerlendirilmesi overpoze olan intestinal gazlar dolayısıyla zor olabilir. Bu nedenle USG en çok kolelityazisi ve biliyer pankreatiti olan hastalarda dilate bir safra kanalını belirlemede daha uygundur.

Bilgisayarlı tomografi (BT), akut pankreatit tanısını doğrulamada ve pankreas nekrozu ve peripankreatik sıvı koleksiyonlarının varlığını belgelemede ultrasonografiden daha üstündür; ancak safra taşlarını belirlemede daha zayıftır. BT, akut pankreatiti taklit edebilen karın içi durumları dışlamak için özellikle yararlıdır. Pankreas nekrozunun boyutu prognostik öneme sahiptir; ancak genellikle klinik başladıktan 3 gün sonrasında BT de nekroz izlenebilir. Akut pankreatiti olan tüm hastalarda rutin olarak BT taramaları gerekli değildir, ancak tanı net olmadığında ve ilk atak ile gelen hastalar, ağır pankreatit, sistemik komplikasyonlar veya iyileşmesi yavaş olan hastalarda lokal komplikasyonları değerlendirmek için tercih edilmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), akut pankreatit tanısında, nekrozu tanıma ve akut pankreatit tanısının ekartasyonunda BT'ye eşdeğerdir. Ek olarak, MRCP, safra

kesesi taşlarını tanımlamak için BT'den çok daha iyidir. Ancak kritik hastalarda, MRI'nin yapılması BT'den daha zordur.

ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi) ve endoskopik ultrasonografi, akut pankreatitin hem tanı hem de tedavisinde önemlidir. Endoskopik ultrasonografi, akut pankreatitte özellikle altta yatan maligniteyi, ampuller adenom gibi premalign lezyonları ve küçük safra taşları veya mikrolitiazisi belirlemede yararlıdır. ERCP tedavi amaçlı kullanılır.

2.2.6. Akut Pankreatitte Prognostik Skorlamalar

2.2.6.1. Ranson Kriterleri

Ranson kriterleri, akut pankreatitin şiddetini değerlendirmek için 11 parametre kullanan bir puanlama sistemidir. Bu parametreler yaş, lökosit sayımı (WBC), kan glukozu, serum aspartat transaminaz (AST), serum laktat dehidrogenaz (LDH), serum kalsiyum değeri, hematokrit düşüşü, parsiyel arteriyel oksijen değeri (PaO₂), kan üre azotu (BUN), baz açığı ve sıvıların sekestrasyonu durumudur.

Kriterler, 20. yüzyılda pankreas konusunda önde gelen bir cerrah olan Dr. John Ranson'ın adını almıştır. Dr. Ranson, 1974 tarihli 'Akut pankreatitte prognostik belirtiler ve operatif yaklaşımın rolü' adlı makalesinde Ranson kriterlerini tanıttı. Çalışma, akut pankreatitli 100 hastadan oluşan bir popülasyona sahipti. Akut pankreatit şiddetini öngörmeye bahsedilen 11 kriterin anlamlı prognostik değeri olduğu belirlendi. 11 parametrelilikriterler alkolik akut pankreatiti puanlamak için kullanılırken, modifiye kriterler biliyer pankreatiti skorlamak için kullanılan 10 parametreye sahiptir.

Ranson kriterlerinin ilk 5'i başvuru sırasında, diğer altısı ise başvurudan 48 saat sonra değerlendirilir. Her pozitif parametre için 1 puan verilir, maksimum 11 puan verilir. Modifiye kriterlerin maksimum puanı 10'dur. Beş parametre kabul sırasında ve diğer 5 parametre 48. saatte değerlendirilir.

Tablo 3. Ranson Kriterleri

BAŞVURU ANINDA	BİLİYER PANKREATİT	NON-BİLİYER (ALKOLİK) PANKREATİT
YAŞ	>70	>55
WBC	>18.000/mm ³	>16.000/mm ³
GLUKOZ	>220 mg/dl	>200 mg/dL
LDH	>400 IU/L	>350 IU/L
AST	>250 U/dL	>250 U/dL

48 SAAT SONRA	BİLİYER PANKREATİT	NON-BİLİYER (ALKOLİK) PANKREATİT
Hct DÜŞÜŞÜ	>10%	>10%
SERUM KALSİYUM DEĞERİ	<8 mg/dL	<8 mg/dL
BAZ DEFİSİTİ	>5 mEq/L	>4 mEq/L
TAHMİNİ SIVI SEKESTRASYONU	>4 L	>6 L
BUN ARTIŞI	dL	>5 mg/dL
PaO ₂		<60 mmHg

- 0-2 puan: Mortalite 0-3%
- 3-4 puan: Mortalite 15%
- 5-6 puan: Mortalite 40%
- 7-11 puan: Mortalite 100% e yakın.

Ranson skorlamasının ilk kısıtlılığı, diğer skorlama sistemlerinin sensivite ve spesifitesinin daha yüksek olmasıdır. İkinci kısıtlılığı, akut pankreatitin skorunun ve ciddiyetinin başvurudan itibaren 48 saat geçmeden belirlenememesidir. Bu nedenle hastanın acile başvurduğu zaman prognostik olarak değerlendirilebilmesi mümkün olmaz. APACHE-II gibi diğer skorlama sistemlerinde zaman sınırlaması yoktur ve herhangi bir zamanda kullanılabilir. BISAP skoru ise özellikle acil tıp hekimleri tarafından kullanılan bir diğer skorlama sistemidir. Üçüncü sınırlılık ise Ranson ve ark. çalışmasında bireylerin yaşları 30-75 yaş aralığındadır. Sonuç olarak, Ranson kriterleri bir pediatrik veya adölesan popülasyon için kullanılamaz.

2.2.6.2 APACHE II Skorlaması

1989'da akut pankreatit prognozunu öngörmede kullanılmaya başlandı. Daha fazla parametre içermesine rağmen Ranson ve İmrie skorlamasındaki gibi zaman kısıtlaması

olmaması ve başvuru anında ciddi pankreatit hastalarının 2/3 üni öngörebilmesi, hastaların farklı zamanlarda tekrar değerlendirilmesine olanak sağlaması açısından üstünlükleri vardır. (41)

Tablo 4. APACHE II Skoru

Fizyolojik Değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı(rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama Arter Basıncı(mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı(atım/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69		≤39
Solunum Hızı(/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FiO2≥0.5 ise DO2	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO2<0.5 ise PaO2					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO3(mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum(mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasyum(mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Kreatinin(mg/dL) (Akut renal yetmezlik var ise 2 ile çarp.)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit	≥60			46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit(/mm3x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow Koma Skoru (GKS)									

Puan= 15-GKS

A. Toplam akut fizyoloji skoru

B. Yaş Puanı (<44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥75=6 puan)

C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa

a. Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş olan hasta=5 puan

b. Elektif postoperatif hasta=2 puan

Toplam APACHE II Skoru= A + B + C

2.2.6.3 BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) Skorlaması

2008 yılında, Akut Pankreatitte Hasta Başı İndeksi (BISAP) skoru, mortalite riski taşıyan hastaların erken tanınması için önerildi. Skorlamanın önemi semptomların başladığı ilk 48 saat içinde, hasta sağlık kuruluşuna başvurduğu anda ciddi akut pankreatitli hastaları tespit ederek triaj yapabilmesi ve agresif erken tedavinin planlanmasına olanak sağlamasıdır. Herbiri 1 puan olan 5 parametreden oluşur: kan üre nitrojen düzeyi > 25 mg/dl, bilinç değişikliği olup olmaması, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) varlığı, > 60 yaş ve plevral efüzyon varlığı. Ranson ve APACHE skorlama sistemlerine göre BISAP'ın daha az öge ile kullanılması klinik kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 5. BISAP Skorlaması

BUN > 25 mg/dl	1
Bilinç değişikliği durumu	1
SIRS varlığı	1
Yaş > 60	1
Plevral efüzyon varlığı	1
0 puan: % 0.1 mortalite	SIRS kriterleri (2 veya daha fazla kriterin olması) - Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ veya $\leq 36^{\circ}\text{C}$ - Kalp hızı ≥ 90 atım/dk - Solunum hızı ≥ 20 /dk - Lökosit sayısı $\geq 12.000/\text{ml}$ veya $\leq 4000/\text{ml}$ veya > %10 immatur nötrofil izlenmesi
1 puan: % 0.4 mortalite	
2 puan: % 1.6 mortalite	
3 puan: % 3.6 mortalite	
4 puan: % 7.4 mortalite	
5 puan: % 9.5 mortalite	

2.2.6.4 Imrie Skorlaması (Modifiye Glaskow II Skoru)

1980 de pankreatit değerlendirme, tedavi ve görüntüle yöntemlerindeki ilerleme üzerine geliştirilmiştir. Pankreatit şiddetini başvurudan 48 saat sonraki değerleri ile belirler. Herbiri 1 puan olan 8 laboratuvar parametresi ile değerlendirilir.

Tablo 6. Imrie Skorlaması

PaO ₂ < 60 mmHg	Skorun 3 veya daha fazla olması ciddi pankreatit lehine değerlendirilir.
Yaş > 55	
WBC > 15.000/ mm ³	Vakaları %79 oranında tespit edilmektedir.
Düzeltilmemiş kalsiyum değeri < 8 mg/dl	
BUN > 45 mg/dl	
LDH > 600 IU/l	
Albumin < 3.2 g/dl	
Glukoz > 180 mg/dl	

2.2.6.5 HAPS Skoruması

Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS), akut pankreatitte başvuru anında deęerlendirmede kullanılmak üzere retrospektif çalıřmalarla geliřtirilen bir skorlamadır. HAPS, dūřuk riskli hastalar için yūksık prediktif deęere sahip olup, hastanın yoęun bakım takibine ihtiyaını olup olmayacaęını deęerlendirmede yararlıdır. 3 parametre içerir: Peritonit varlıęı (defans-rebound), serum kreatinin deęerinin 2 veya ūzerinde olması, hemotokrit deęerinin erkekte 43 ve ūzeri, kadında 39.6 ve ūzeri olması. 0 puan, %97 ūzgūllūk ve %98 pozitif prediktif deęerle pankreas nekrozu, diyaliz ihtiyaı, mekanik ventilasyon ihtiyaı veya mortalitenin olmadıęını gūsterir. (42)

2.2.7 Akut Pankreatit şiddetini Sınıflama

Atlanta Sınıflaması

1992'de, akut pankreatit için Atlanta sınıflandırması bir sınıflandırma sistemi olarak tanıtıldı. Bu yaklaşıma, akut pankreatit seyri sırasında tanımlanan çeşitli sıvı koleksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavi planı için yol gūsterici olacak şekilde tasarlandı. Bu sınıflandırma akut pankreatiti klinik olarak hafif akut pankreatit, orta şiddetli akut pankreatit ve şiddetli akut pankreatit olarak 3 grupta inceler. Bu sınıflandırmada ūnemli olan terminoloji, geçici organ yetmezliği, kalıcı organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonları içerir. Geçici organ yetmezliği 48 saati geçmeyen organ yetmezliğidir. Kalıcı organ yetmezliği 48 saatten uzun sūre devam eden organ yetmezliği olarak tanımlanır. Lokal komplikasyonlar arasında peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar bulunur. Sistemik komplikasyonlar akut pankreatite bağlı olarak altta yatan komorbiditelerin alevlenmesiyle ilişkilidir.

- Hafif Akut Pankreatit
 - Organ yetmezliği yok
 - Lokal veya sistemik komplikasyonlar yok
- Orta şiddette Akut Pankreatit
 - <48 saat sūren organ yetmezlięi (geçici) ve/ya
 - Persistan organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyonlar
- Ciddi Akut Pankreatit
 - Persistan organ yetmezliği (>48 saat)

1.Hafif akut pankreatit: Organ yetmezliğinin olmaması ve lokal veya sistemik komplikasyonların olmaması ile karakterizedir.

2. Orta derecede şiddetli akut pankreatit: Kalıcı organ yetmezliği yokluğunda geçici organ yetmezliği veya lokal veya sistemik komplikasyonların varlığı ile karakterizedir. Semptomatik lokal komplikasyona bir örnek, uzun süreli karın ağrısı, lökositoz ve ateş ile sonuçlanan veya oral beslenmeyi sürdürme yeteneğini engelleyen peripankreatik bir koleksiyondur. Semptomatik sistemik bir komplikasyonun bir örneği, akut pankreatit tarafından tetiklenen koroner arter hastalığının veya kronik akciğer hastalığının alevlenmesidir. Orta derecede şiddetli akut pankreatitin mortalitesi, şiddetli akut pankreatitinkinden çok daha azdır.

3. Şiddetli akut pankreatit: Kalıcı organ yetmezliği ile karakterizedir. Erken evrede gelişen organ yetmezliği, SIRS ile sonuçlanan sitokin kaskatlarının aktivasyonu ile harekete geçirilir. SIRS hali uzadığında pankreatitin kalıcı organ yetmezliği ile komplike hale gelme riski artar. Persistan organ yetmezliği tek veya çoklu organ yetmezliği olabilir. Kalıcı organ yetmezliği olan hastalarda genellikle bir veya daha fazla lokal komplikasyon bulunur. Hastalığın ilk birkaç günü içinde kalıcı organ yetmezliği gelişen hastalarda ölüm riski artar ve ölüm oranı %36-50 oranında gözlenebilir. Bu hastalarda enfekte nekroz gelişimi yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir. (43) (44)

Organ yetmezliği için Marshall skorum sistemi yaygın olarak kullanılır ve solunum, kardiyovasküler ve renal sistemlerin değerlendirilmesini içerir.

Tablo 7. Modifiye Marshall Skorumu

	SKOR				
	0	1	2	3	4
RESPIRATUAR (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
RENAL (Serum Kreatin mg/dL)	<1,4	1,4-1,8	1,8-3,2	3,2-4,5	>4,5
KARDİOVASKÜLER (Sistolik Kan Basıncı, mmHg)	>90	<90 Sıvı replasmanına cevap var	<90 Sıvı replasmanına Cevap yok	<90 pH<7,3	<90 pH<7,2

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde 2010 yılından itibaren takip edilmiş 186 akut pankreatit tanılı hasta retrospektif olarak hastane sisteminden tarandı. Tarama parametrelerine tam olarak ulaşılabilen 125 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Atlanta kriterlerine göre 46 hafif, 61 orta, 18 ciddi akut pankreatitli hasta olarak 3 gruba ayrıldı. Hastane sisteminden hastaların toraks ve batin tomografileri ile plevral mayi varlığı, pankreatik nekroz, abse, lokülasyon varlığı değerlendirildi. Hastaların nekrozektomi ihtiyaçları, perkutan drenaj yapılıp yapılmadığı kontrol edildi. Yoğun bakım ve servis yatış süreleri hesaplandı. BISAP skoru parametrelerine göre klinik veriler ile puanlamaları yapıldı. Ekleyeceğimiz CRP, albümin, nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri not edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Varyans homojenliği Levene testi ile test edilmiştir. Akut pankreatit şiddeti düzeyleri arasında klinik değişkenlerin karşılaştırılmasında nitel veriler için Pearson ya da Fisher-Freeman-Halton kıkare analizleri, nicel değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ya da Kruskal-Wallis H testleri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli z testi, Tukey testi ya da Siegel Castellan testleri ile değerlendirilmiştir. Akut pankreatit şiddeti ile Bisap skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Somer's delta korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Akut pankreatit şiddetine etki eden risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çoklu sıralı logistic regresyon analizi uygulanmıştır. Tek değişkenli sıralı lojistik regresyon modeli sonucunda $p < 0.25$ olan değişkenler çoklu modele dahil edilmiştir. Tahmini katsayılar ve odds oranları %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplanmıştır. Modelin uyum iyiliği Omnibus testi, Hosmer and Lemeshow testi ve Nagelkerke R^2 istatistiği ile değerlendirilmiştir. Akut pankreatit şiddeti üzerine laktat, crp, albümin, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının tanı etkinliğini değerlendirmek için ROC analizi uygulanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alanlar (AUC) %95 güven aralıkları ile birlikte verilmiştir. En iyi kesim noktasını belirlemek için Youden indeksi kullanılmıştır. Belirlenen kesim noktalarına ilişkin duyarlılık, seçicilik pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, pozitif olabilirlik oranı ve negatif olabilirlik oranı istatistikleri %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplanmıştır. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımı ve R programlama dili (www.r-project.org) ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde 2010 yılından itibaren takip edilmiş 46 hafif, 61 orta, 18 ciddi akut pankreatitli toplam 125 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Atlanta skoruna göre hafif-orta ve ciddi şeklinde sınıflandırılarak karşılaştırıldığında hastaların yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri ($p=NA$) ve BUN (mg/dL) değerlerinin ($p=0,470$) akut pankreatit şiddeti değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastalarda cerrahi işlem geçirme oranı ve otuz günlük mortalite varlığı daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın, elde edilen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Girişimsel işlem sıklığı akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastalarda daha yüksek idi ($p<0,001$).

CRP (mg/L) ortanca değeri ile serviste kalma süresi (gün) kıyaslandığında akut pankreatit şiddeti grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post hoc testlerinden Tamhane's T2 ile incelendiğinde akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastaların ortanca değerlerinin akut pankreatiti hafif ve orta şiddetli olan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 8. Akut pankreatit şiddeti düzeylerine göre klinik parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Akut Pankreatit Şiddeti				Toplam (n=125)	p ^b
	Hafif (n=46)	Orta Şiddetli (n=61)	Ciddi (n=18)			
	Med CI)	Med CI)	Med CI)	Med CI)		
CRP (mg/L)	6.70 (2.50-53.50)	144.0 (14.0-165.0)	263.0 (31.0-363.0)	110.0 (7.0-204.0)		0.040*
BUN (mg/dL)	12.0 (8.50-19.50)	13.0 (11.0-18.0)	14.0 (10.50-27.75)	13.0 (10.0-19.0)		0.470 ^b
YBÜ kalma süresi (gün)	0 (0.0)	0 (0.0)	5.50 (0.0-13.0)	0 (0.0)		NA
Serviste kalma süresi (gün)	5.0 (3.75-8.0)	8.0 (5.0-11.0)	15.0 (3.75-35.50)	7.0 (4.0-11.0)		0.050*
Değişkenler	Akut Pankreatit Şiddeti				Toplam (n=125)	P ^c
	Hafif (n=46)	Orta Şiddetli (n=61)	Ciddi (n=18)			
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
Cerrahi işlem (var)	-	-	6 (33.3)	6 (0.05)		NA
Girişimsel işlem (var)	-	3 (4.9)	9 (50.0)	12 (0.10)		<0.001**
Otuz günlük mortalite (var)	-	-	4 (22.2)	4 (0.03)		NA

CRP: C-Reaktif Protein, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, * p<0,05, **p<0,001, b: Kruskal Wallis testi, c: ki-kare ve fisher exact, Post Hoc testi Tamhane's T2 testi

Tablo 9'da hastaların yaşları baz alındığında, akut pankreatit şiddet düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (p=0,802; p>0,05).

SIRS varlığı (p<0,001), akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastalarda daha yüksek gözlemlendiği saptandı (p<0,001).

Efüzyon varlığı, akut pankreatit şiddeti hafif olan hastalarda akut pankreatit şiddeti orta ve ciddi olan hastalara göre daha düşük idi (p<0,001).

Hastalarda bilincin kapalı ve kısmi açık olma sıklığı akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastalarda daha sık gözlemlendiği tespit edildi (p<0,001) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların yaş, SIRS, efüzyon ve bilinç bulguları ile akut pankreatit şiddeti grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

Değişkenler	Akut Pankreatit Şiddeti						Toplam (n=125)	p	
	Hafif (n=46)		Orta Şiddetli (n=61)		Ciddi (n=18)				
	Med CI)	(95% CI)	Med CI)	(95% CI)	Med CI)	(95% CI)	Med CI)		(95% CI)
Yaş (yıl)	52.15±18.42		52.98±18.71		55.61±19.73		53.06±18.63		0.802 ^a
Değişkenler	Akut Pankreatit Şiddeti						Toplam (n=125)	p ^c	
	Hafif (n=46)		Orta Şiddetli (n=61)		Ciddi (n=18)				
	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		
SIRS (var)	2 (4.3) ^a		10(16.4) ^a		14(77.8) ^b		26(20.8)		<0.001**
Efüzyon (var)	1 (2.2) ^a		13(21.3) ^b		13(72.2) ^c		27(21.6)		<0.001**
Bilinç									
Kapalı	-		-		2.0 (11.1) ^b		2.0 (1.6)		
Kısmi Açık	-		2 (3.3) ^a		4 (22.2) ^b		6 (4.8)		<0.001**
Açık	45.0 (100.0) ^a		59.0 (96.7) ^a		12 (66.7) ^b		116 (93.5)		

BUN: Blood Urea Nitrogen, SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu. * p<0,05, **p<0,001, a: Oneway Anova testi, b: Kruskal Wallis testi, c: ki-kare ve fisher exact

Hastaların BISAP skorunun 3 ve üzerinde olma sıklığı akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastalarda daha yüksek bulundu (p<0,001). Ayrıca BISAP skoru ile akut pankreatit şiddeti arasında pozitif yönlü orta düzey kuvvetli bir ilişki olduğu söylenebilir (Somers'd katsayısı=0.361).

Tablo 10. Akut pankreatit şiddeti ile BISAP Skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

BISAP	Akut Pankreatit Şiddeti			Somers'd	p ^{**c}
	Hafif (n=46)	Orta Şiddetli (n=61)	Ciddi (n=18)		
	n(%)	n(%)	n(%)		
0	27 (58.7)	25 (41.0)	1 (5.6)	0.361	<0.001
1	14 (30.4)	24 (39.3)	6 (33.3)		
2	4 (8.7)	10 (16.4)	3 (16.7)		
3	1 (2.2)	2 (3.3)	3 (16.7)		
4	-	-	3 (16.7)		
5	-	-	2 (11.1)		

* p<0,05, **p<0,001, c: ki-kare ve fisher exact

Tablo 11'de BISAP skoru 3 ve üzerinde görülme sıklığı akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001).

Hastaların albümin değeri (ortanca) ile akut pankreatit şiddeti grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($p=0,015$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağını incelemek amacıyla yapılan Post Hoc Tamhane's T2 testi bulgularına göre; akut pankreatit şiddeti ciddi olan hastaların albümin değerlerinin, akut pankreatit şiddeti hafif olan hastalara göre daha düşük olmasından kaynaklandığı tespit edildi ($p=0,015$; $p<0,05$).

Hastaların NLO (nötrofil/lenfosit oranı) ve PLO (platelet/lenfosit oranı) değerleri ile akut pankreatit şiddeti grupları arasındaki farklılığın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post Hoc Tamhane's T2 testi ile incelendiğinde; akut pankreatit şiddeti hafif olan hastaların NLO ($p<0,001$) ve PLO ($p=0,042$) değerlerinin akut pankreatit şiddeti orta ve ciddi olan hastalara göre daha düşük olmasından kaynaklandığı anlaşıldı ($p<0,05$).

Tablo 11. Akut pankreatit şiddetine göre klinik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesi

Değişken	Akut Pankreatit Şiddeti			Toplam (n=125)	p^c
	Hafif (n=46)	Orta Şiddetli (n=61)	Ciddi (n=18)		
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
BISAP (0)	27 (50.9) ^a	25 (47.2) ^a	1 (1.9) ^b	53 (42.4)	<0.001 **
1	14 (31.8) ^a	24 (54.5) ^a	6 (13.6) ^a	44 (35.2)	
2	4 (23.5) ^a	10 (58.8) ^a	3 (17.6) ^a	17 (13.6)	
3/4/5	1 (9.1) ^a	2 (18.2) ^a	8 (72.7) ^b	11 (8.8)	
Değişken	Akut Pankreatit Şiddeti			Toplam (n=125)	p^b
	Hafif (n=46)	Orta Şiddetli (n=61)	Ciddi (n=18)		
	Med (%95 CI)	Med (%95 CI)	Med (%95 CI)	Med (%95 CI)	
Albümin	4.0 (3.60-4.30) ^a	3.8 (3.40-4.20) ^{ab}	3.20 (2.60-4.14) ^b	3.80 (3.30-4.25)	0.015* *
NLO	4.4 (2.5-8.6) ^a	8.9 (4.5-15.4) ^b	11.1 (5.32-27.48) ^b	7.5 (3.3-13.4)	<0.001 **
PLO	179.7 (116.9-255.9) ^a	235.0 (153.3-344.6) ^b	229.5 (152.9-377.2) ^b	201.6 (143.1-269.9)	0.042*

NLO: Nötrofil/Lenfosit, PLO: Platelet/Lenfosit, * $p<0,05$, ** $p<0,001$, b: Kruskal Wallis testi, c: ki-kare ve fisher exact, Post Hoc testi Tamhane's T2 testi. Beta değeri, Odds oranı ve güven aralıkları (1/albümin)x10 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların akut pankreatit şiddetini arttıran unsurlar Tablo 12'de uygulanan tek lojistik regresyon modellemesinde incelendi. BISAP skoru 0 olanlara göre akut pankreatit

şiddeti, BISAP skoru 1 olan hastaların 2,53 kat ($p=0.022$; %95GA:1.14-5.59); BISAP skoru 2 hastaların 3.76 kat ($p=0.019$; %95GA:1.25-11.36); BISAP skoru 3/4/5 hastaların 45.08 kat ($p<0.01$; %95GA:9.55-212.84) arttığı bulundu. $(1/\text{albümin}) \times 10$ değerinde bir birimlik artışın 3.16 kat (%95GA: 1.65-6.05); NLO değerinde bir birimlik artışın 1.08 kat (%95GA: 1.04-1.13); PLO değerinde bir birimlik artışın ise 1.0 kat (%95GA: 0.99-1.01) akut pankreatit şiddetinde artışa neden olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Akut pankreatit şiddetine göre klinik değişkenlerin tek değişkenli sıralı lojistik regresyon

Değişken	Tek Değişkenli		
	β	OO (%95 GA)	p
BISAP (0)			
1	0.927	2.53 (1.14-5.59)	0.022*
2	1.326	3.76 (1.25-11.36)	0.019*
3/4/5	3.808	45.08 (9.55-212.84)	<0.001**
Albümin	1.149*	3.16 (1.65-6.05)	0.001**
NLO	0.078	1.08 (1.04-1.13)	<0.001**
PLO	0.003	1.0 (0.99-1.01)	0.003**

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, PLO: Platelet/Lenfosit, tek değişkenli sıralı lojistik regresyon testi, * $p<0,05$, ** $p<0,001$

Tablo 13'te hastaların akut pankreatit şiddetini arttıran unsurlar çoklu lojistik regresyon modellemesinde incelendi. Yapılan incelemeye göre BISAP skoru 3/4/5 hastaların 30,97 kat ($p<0.001$; %95GA:6.23-153,97) akut pankreatit şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bulundu. (Tablo 13).

Tablo 13. BISAP ve Albümin sıralı çoklu lojistik regresyon

Değişken	Çoklu		
	Beta Katsayısı	OO (%95 GA)	p
BISAP (0)			
1	0.730	2.08(0.92-4.71)	0.080
2	1.023	2.78(0.87-8.91)	0.085
3/4/5	3.433	30.97(6.23-153.97)	<0.001**
Albümin	0.716*	2.05(0.98-4.28)	0.057

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=33.225$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=6.965$, $p=0.984$; Nagelkerke R^2 : 0.270, * $p<0,05$, ** $p<0,001$

Hastaların akut pankreatit şiddetini arttıran unsurlar Tablo 14'te uygulanan çoklu lojistik regresyon modellemesinde incelendi. Yapılan incelemeye göre BISAP skoru 1 olan hastaların 2,39 kat ($p=0.032$; %95GA:1.08-5.32); BISAP skoru 3/4/5 hastaların 30.22 kat ($p<0.01$; %95GA:5.97-153.0); NLO değerinde bir birimlik artışın ise 1.06 kat (%95GA: 1.01-1.11) akut pankreatit şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bulundu. (Tablo 14).

Tablo 14. BISAP ve Nötrofil/Lenfosit sıralı çoklu lojistik regresyon

Değişken	Çoklu		
	Beta Katsayısı	OO (%95 GA)	p
BISAP (0)			
1	0.872	2.39 (1.08-5.32)	0.032*
2	0.935	2.55 (0.81-7.98)	0.109
3/4/5	3.408	30.22 (5.97-153.0)	<0.001**
Nötrofil/Lenfosit	0.057	1.06 (1.01-1.11)	0.014*

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=35.694$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=22.734$, $p=0.158$; Nagelkerke R^2 : 0.288

Tablo 15'te hastaların akut pankreatit şiddetini arttıran unsurlar çoklu lojistik regresyon modellemesinde incelendi. Yapılan incelemeye göre BISAP skoru 1 olan hastaların 2,62 kat ($p=0,018$; %95GA 1,18-5,82); Bisap skoru 3/4/5 hastaların 40,64 kat ($p<0.001$; %95GA:8.27-199,74); PLO değerinde bir birimlik artışın ise 1.0 kat (%95GA: 1.0-1.01) akut pankreatit şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bulundu. (Tablo 15).

Tablo 15. BISAP ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon

Değişken	Çoklu		
	Beta Katsayısı	OO (%95 GA)	p
BISAP (0)			
1	0.962	2.62 (1.18-5.82)	0.018
2	1.139	3.12 (1.02-9.55)	0.046
3/4/5	3.705	40.64 (8.27-199.74)	<0.001
Platelet /Lenfosit	0.003	1.0 (1.0-1.01)	0.021

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=34.693$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=11.231$, $p=0.844$; Nagelkerke R^2 : 0.281

Hastaların akut pankreatit şiddetini arttıran unsurlar Tablo 16’da çoklu lojistik regresyon modellemesinde incelendi. Yapılan incelemeye göre BISAP skoru 3/4/5 hastaların 18,84 kat ($p<0.001$; %95GA:3.36-105,64); albumin değerinde bir birimlik artışın 2,17 kat (%95GA: 1.02-4.58); PLO değerinde bir birimlik artışın ise 1.06 kat (%95GA: 1.01-1.11) akut pankreatit şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bulundu. (Tablo 16).

Tablo 16. BISAP, Albümin ve Nötrofil/Lenfosit sıralı çoklu lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

Değişken	Çoklu		
	Beta Katsayısı	OO (%95 GA)	p
BISAP (0)			
1	0.665	1.95 (0.85-4.44)	0.114
2	0.565	1.76 (0.52-5.95)	0.364
3/4/5	2.936	18.84 (3.36-105.64)	0.001
Albümin	0.773*	2.17 (1.02-4.58)	0.043
Nötrofil/Lenfosit	0.061	1.06 (1.01-1.11)	0.011

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=39.963$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=16.414$, $p=0.495$; Nagelkerke R²: 0.317

Tablo 17’de incelenen çoklu lojistik regresyon modellemesine göre BISAP skoru 3/4/5 olan hastaların BISAP skoru 0 olan hastalara göre 29,30 kat ($p<0.001$; %95GA: 5.59-153.27); PLO değerinde bir birimlik artış olduğunda ise 1.0 kat (%95GA: 1.0-1.01) akut pankreatit şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bulundu.

Tablo 17. BISAP, Albümin ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon

Değişken	Çoklu		
	Beta Katsayısı	OO (%95 GA)	p
BISAP (0)			
1	0.782	2.19(0.96-4.99)	0.063
2	0.848	2.34(0.72-7.60)	0.159
3/4/5	3.376	29.30(5.59-153.27)	<0.001
Albümin	0.669*	1.95(0.92-4.14)	0.081
Platelet /Lenfosit	0.002	1.0(1.0-1.01)	0.02

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=37.826$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=18.832$, $p=0.338$; Nagelkerke R²: 0.302

Tablo 18’de incelenen çoklu lojistik regresyon modellemesine göre BISAP skoru 1 olan hastaların 2,47 kat (%95GA: 1,10-5,51); BISAP skoru 3/4/5 hastaların ise 32,04 kat ($p<0.001$; %95GA:6.26-164,08) akut pankreatit şiddetinde artış ile ilişkili olduğu bulundu. (Tablo 18).

Tablo 18. BISAP, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon

Değişken	Çoklu <i>Beta Katsayısı</i>	OO (%95 GA)	<i>p</i>
BISAP (0)			
1	0.902	2.47(1.10-5.51)	0.028
2	0.972	2.64(0.84-8.35)	0.097
3/4/5	3.467	32.04(6.26-164.08)	<0.001
Nötrofil/Lenfosit	0.041	1.04(0.97-1.12)	0.241
Platelet /Lenfosit	0.001	1.0(0.99-1.01)	0.534

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=36.082$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=22.426$, $p=0.169$; Nagelkerke R^2 : 0.290

Tablo 19’de incelenen çoklu lojistik regresyon modellemesine göre BISAP skoru 3/4/5 olan hastaların 19.66 kat ($p=0.001$; %95GA: 3.42-113.12); albumin değerinde bir birimlik artış olduğunda ise 2.13 kat (%95GA: 1.0-4.55) daha yüksek akut pankreatit şiddetinde olma riskini arttırdığı saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. BISAP, Albümin, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit sıralı lojistik regresyon

Değişken	Çoklu <i>Beta Katsayısı</i>	OO (%95 GA)	<i>p</i>
BISAP (0)			
1	0.683	1.98 (0.86-4.57)	0.109
2	0.588	1.80 (0.53-6.16)	0.348
3/4/5	2.978	19.66 (3.42-113.12)	0.01
Albümin	0.757*	2.13 (1.0-4.55)	0.050
Nötrofil/Lenfosit	0.053	1.06 (0.98-1.13)	0.139
Platelet /Lenfosit	0.00	1.0 (0.99-1.01)	0.783

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı. Omnibus test: $\chi^2=40.039$, $p<0.01$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2=19.839$, $p=0.283$; Nagelkerke R^2 : 0.317

Tablo 20’de akut pankreatit şiddeti hafif, orta ve ciddi gruplar için BISAP skoru, albümin, NLO, PLO, BISAP + albümin, BISAP + NLO, BISAP + PLO, BISAP + albümin + NLO, BISAP + albümin + PLO, BISAP + NLO + PLO, BISAP + Albumin + NLO + PLO değerleri Roc Curve analizi ile incelendi. Yapılan incelemeye göre hastaların akut pankreatit şiddeti grupları ile BISAP skoru (AUC: 0,656), albümin (AUC: 0,619), PLO (AUC: 0,634) ve BISAP + albümin (AUC: 0,680) değerlerinde tespit edilen tanı testinin güven aralığı zayıf bir ayırım gücü olduğunu gösterdi. Hastaların NLO (AUC: 0,721), BISAP + NLO (AUC: 0,748), BISAP + PLO (AUC: 0,722), BISAP + albümin + NLO (AUC: 0,755), BISAP + albümin + PLO (AUC: 0,727), BISAP + NLO + PLO (AUC: 0,747), BISAP + Albumin + NLO + PLO (AUC: 0,755) değerlerinde tespit edilen tanı testinin güven aralığı ise kabul edilebilir bir ayırım gücüne sahip olduğu tespit edildi.

Tablo 20. Akut pankreatit şiddeti hafif ve orta- ciddi grupları için ilgili parametrelere ilişkin ROC curve analizlerinin incelenmesi

Değişken	ROC İstatistikleri	Eğrisi	Tam İstatistikleri					
	AUC (%95 GA)	p	DUY (%95 GA)	SEÇ (%95 GA)	PKD (%95 GA)	NKD (%95 GA)	POO (%95 GA)	NOO (%95GA)
BISAP	0.656(0.559-0.753)	0.050	0.671(0.556-0.773)	0.587(0.432-0.730)	0.736(0.619-0.833)	0.509(0.368-0.649)	1.624(1.114-2.369)	0.561(0.377-0.834)
Albümin	0.619(0.521-0.718)*	0.050	0.924(0.842-0.972)*	0.109(0.036-0.236)*	0.640(0.545-0.728)*	0.455(0.167-0.766)*	1.037(0.920-1.168)*	0.699(0.226-2.163)*
Nötrofil/Lenfosit	0.721(0.630-0.813)	0.047	0.848(0.750-0.919)	0.478(0.329-0.631)	0.736(0.633-0.823)	0.647(0.465-0.803)	1.626(1.214-2.177)	0.318(0.174-0.580)
Platelet/Lenfosit	0.634(0.537-0.731)	0.012	0.899(0.810-0.955)	0.196(0.094-0.339)	0.657(0.560-0.746)	0.529(0.278-0.770)	1.117(0.952-1.312)	0.518(0.215-1.248)
BISAP +Albümin	0.680(0.586-0.774)*	0.048	0.810(0.706-0.890)*	0.391(0.251-0.546)*	0.696(0.591-0.787)*	0.545(0.364-0.719)*	1.331(1.031-1.718)*	0.485(0.271-0.867)*
BISAP +NLO	0.748(0.659-0.837)	0.045	0.848(0.750-0.919)	0.478(0.329-0.631)	0.736(0.633-0.823)	0.647(0.465-0.803)	1.626(1.214-2.177)	0.318(0.174-0.580)
BISAP	0.722(0.633-0.812)	0.046	0.823(0.721-0.900)	0.413(0.270-0.568)	0.707(0.602-0.797)	0.576(0.392-0.745)	1.402(1.077-1.824)	0.429(0.239-0.772)
BISAP +Albümin+NLO	0.755(0.668-0.842)*	0.045	0.797(0.692-0.880)*	0.478(0.329-0.631)*	0.724(0.618-0.815)*	0.579(0.408-0.737)*	1.528(1.134-2.059)*	0.423(0.249-0.721)*
BISAP	0.727(0.638-0.816)*	0.045	0.785(0.678-0.869)*	0.457(0.309-0.610)*	0.713(0.606-0.805)*	0.553(0.383-0.714)*	1.444(1.082-1.928)*	0.471(0.279-0.798)*
BISAP +NLO +PLO	0.747(0.658-0.836)	0.045	0.835(0.735-0.909)	0.478(0.329-0.631)	0.733(0.630-0.821)	0.629(0.449-0.785)	1.601(1.194-2.147)	0.344(0.192-0.615)
BISAP + Albümin + NLO + PLO	0.755(0.668-0.842)*	0.044	0.810(0.706-0.890)*	0.478(0.329-0.631)*	0.727(0.622-0.817)*	0.595(0.421-0.752)*	1.553(1.154-2.089)*	0.397(0.230-0.686)*

ROC: İşlem karakteristik eğrisi, AUC: Eğri altında kalan alan, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, POO: Pozitif olabilirlik oranı, NOO: Negatif olabilirlik oranı, GA: Güven aralığı. 0

Tablo 21’de akut pankreatit şiddeti hafif, orta - ciddi gruplar için CRP, NLO, PLO, albümin ve laktat değerleri Roc Curve analizi ile incelendi. Yapılan incelemeye göre hastaların laktat değerleri ile akut pankreatit şiddeti hafif, orta ve ciddi şiddetli gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

CRP değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre >110 olduğu tespit edildi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,833) ayırım gücünün mükemmel olduğu saptandı ($p<0,001$). CRP değerinin duyarlılık düzeyi % 65,4; seçicilik düzeyi 88,9; pozitif kestirim değeri 94,4; negatif kestirim değeri % 47,1; pozitif olabilirlik değerinin 5,855; negatif olabilirlik değerinin ise 0,389 olduğu tespit edildi.

NLO değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre $>9,453$ olduğu gözlemlendi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,721) ayırım gücünün kabul edilebilir olduğu tespit edildi ($p<0,001$). NLO değerinin duyarlılık düzeyi % 51,9; seçicilik düzeyi 84,8; pozitif kestirim değeri 85,4; negatif kestirim değeri % 50,6; pozitif olabilirlik değerinin 3,410; negatif olabilirlik değerinin ise 0,567 olduğu saptandı.

PLO değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre $>285,577$ olduğu tespit edildi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,634) ayırım gücünün zayıf olduğu saptandı ($p<0,001$). PLO değerinin duyarlılık düzeyi % 36,7; seçicilik düzeyi 91,3; pozitif kestirim değeri 87,9; negatif kestirim değeri % 45,7; pozitif olabilirlik değerinin 4,222; negatif olabilirlik değerinin ise 0,693 olduğu tespit edildi.

1/Albümin değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre $>0,263$ olduğu gözlemlendi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,619) ayırım gücünün kabul edilebilir olduğu tespit edildi ($p<0,001$). 1/Albümin değerinin duyarlılık düzeyi % 62,0; seçicilik düzeyi 60,9; pozitif kestirim değeri 73,1; negatif kestirim değeri % 48,3; pozitif olabilirlik değerinin 1,585; negatif olabilirlik değerinin ise 0,624 olduğu saptandı.

Laktat değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre >1,19 olduğu tespit edildi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,485) ayırma gücünün zayıf olduğu saptandı ($p<0,001$). Laktat değerinin duyarlılık düzeyi % 63,3; seçicilik düzeyi 55,6; pozitif kestirim değeri 82,6; negatif kestirim değeri % 31,2; pozitif olabilirlik değerinin 1,425; negatif olabilirlik değerinin ise 0,660 olduğu tespit edildi.



Tablo 21.Akut pankreatit şiddeti hafif, orta - ciddi grupları için CRP, NLO, PLO, albümin ve laktat değerlerine ilişkin ROC curve analizlerinin incelenmesi

Değişken	ROC Eğrisi İstatistikleri		Kesim Noktası	Tam İstatistikleri					
	AUC (%95 GA)	<i>p</i>		DUY (%95 GA)	SEÇ (%95 GA)	PKD (%95 GA)	NKD (%95 GA)	POO (%95 GA)	NOO (%95GA)
CRP	0.833(0.690-0.976)	<0.001	110	0.654(0.443-0.828)	0.889(0.518-0.997)	0.944(0.695-0.977)	0.471(0.273-0.975)	5.885(0.908-38.140)	0.389(0.219-0.693)
NLO	0.721(0.629-0.813)	<0.001	9.453	0.519(0.404-0.633)	0.848(0.711-0.937)	0.854(0.721-0.903)	0.506(0.392-0.731)	3.410(1.669-6.967)	0.567(0.438-0.736)
PLO	0.634(0.537-0.732)	0.007	285.577	0.367(0.261-0.483)	0.913(0.792-0.976)	0.879(0.725-0.921)	0.457(0.339-0.763)	4.222(1.584-11.250)	0.693(0.573-0.838)
Albümin	0.619(0.520-0.719)*	0.018	0.263	0.620(0.504-0.727)	0.609(0.454-0.749)	0.731(0.592-0.816)	0.483(0.367-0.642)	1.585(1.063-2.364)	0.624(0.433-0.899)
Laktat	0.485(0.267-0.703)	0.894	1.19	0.633(0.439-0.801)	0.556(0.212-0.863)	0.826(0.506-0.917)	0.312(0.171-0.696)	1.425(0.654-3.107)	0.660(0.312-1.397)

ROC: İşlem karakteristik eğrisi, AUC: Eğri altında kalan alan, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, POO: Pozitif olabilirlik oranı, NOO: Negatif olabilirlik oranı, GA: Güven aralığı. * AUC değeri, kesim noktası ve tanımlayıcı istatistik hesaplamaları (1/albümin) olarak yapılmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunan *p* değerleri koyu olarak verilmiştir

Tablo 22. Akut pankreatit şiddeti hafif - orta şiddetli ve ciddi grupları için CRP, albümin, NLO, laktat ve PLO değerlerine ilişkin ROC curve analizlerinin incelenmesi

Değişken	ROC İstatistikleri		Eğrisi	Kesim Noktası	Tanı İstatistikleri											
	AUC (GA)	(%95 GA)			p	DUY (GA)	(%95 GA)	SEÇ (GA)	(%95 GA)	PKD (GA)	(%95 GA)	NKD (GA)	(%95 GA)	POO (GA)	(%95 GA)	NOO (%95GA)
CRP	0.780	(0.592-0.969)	0.004	204	0.636	(0.308-0.891)	0.917	(0.730-0.990)	0.778	(0.462-0.942)	0.846	(0.583-0.980)	7.636	(1.883-30.969)	0.397	(0.180-0.875)
Albümin	0.681	(0.516-0.846)*	0.031	0.303	0.611	(0.357-0.827)	0.794	(0.705-0.866)	0.333	(0.237-0.603)	0.924	(0.811-0.953)	2.972	(1.760-5.019)	0.490	(0.272-0.881)
Nötrofil/Lenfosit	0.678	(0.538-0.816)	0.012	9.726	0.611	(0.357-0.827)	0.682	(0.585-0.769)	0.244	(0.175-0.496)	0.913	(0.787-0.942)	1.923	(1.212-3.051)	0.570	(0.315-1.032)
Laktat	0.676	(0.461-0.891)	0.109	1.53	0.700	(0.348-0.933)	0.655	(0.457-0.821)	0.412	(0.236-0.808)	0.864	(0.591-0.938)	2.030	(1.065-3.870)	0.458	(0.171-1.224)
Platelet/Lenfosit	0.580	(0.422-0.738)	0.326	295.238	0.444	(0.215-0.692)	0.776	(0.685-0.851)	0.250	(0.173-0.484)	0.892	(0.740-0.932)	1.981	(1.060-3.703)	0.716	(0.468-1.096)

ROC: İşlem karakteristik eğrisi, AUC: Eğri altında kalan alan, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, POO: Pozitif olabilirlik oranı, NOO: Negatif olabilirlik oranı, GA: Güven aralığı. AUC değeri, kesim noktası ve tanımlayıcı istatistik hesaplamaları (1/albümin) olarak yapılmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunan *p* değerleri koyu olarak verilmiştir.

Tablo 22’de akut pankreatit şiddeti hafif - orta ve ciddi grupları için CRP, albümin, NLO, laktat ve PLO değerleri Roc Curve analizi ile incelendi. Yapılan incelemeye göre hastaların laktat ($p=0,109$) ve PLO ($p=0,326$) değerleri ile akut pankreatit şiddeti hafif, orta ve ciddi grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

CRP değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre >204 olduğu tespit edildi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,780) ayırım gücünün kabul edilebilir olduğu saptandı ($p=0,004$). CRP değerinin duyarlılık düzeyi % 63,6; seçicilik düzeyi 91,7; pozitif kestirim değeri 77,8; negatif kestirim değeri % 84,6; pozitif olabilirlik değerinin 7,636; negatif olabilirlik değerinin ise 0,397 olduğu tespit edildi.

1/Albümin değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre >0.303 olduğu saptandı. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,681) ayırım gücünün zayıf olduğu belirlendi ($p=0,031$). 1/Albümin değerinin duyarlılık düzeyi % 61,1; seçicilik düzeyi 79,4; pozitif kestirim değeri 33,3; negatif kestirim değeri % 92,4; pozitif olabilirlik değerinin 2,972; negatif olabilirlik değerinin ise 0,490 olduğu saptandı.

NLO değeri için kesim noktasının (eşik değeri) akut pankreatit şiddeti gruplarına göre $>9,726$ olduğu tespit edildi. Oluşturulan kesim değerine göre AUC (0,678) ayırım gücünün zayıf olduğu saptandı ($p=0,012$). NLO değerinin duyarlılık düzeyi % 61,1; seçicilik düzeyi 68,2; pozitif kestirim değeri 24,4; negatif kestirim değeri % 91,3; pozitif olabilirlik değerinin 1,923; negatif olabilirlik değerinin ise 0,570 olduğu tespit edildi.

6.TARTIŞMA

Akut pankreatit klinik uygulamamızda sık karşılaştığımız, hafif seyirli klinik tablodan hayatı tehdit eden, çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen, yüksek düzeylerde morbidite ve mortalite ile seyreden şiddetli klinik tablo oluşturabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle acile başvuru anında hastalık şiddetini ve sürecini ön görmede kullanılabilecek noninvaziv, hızlı, ucuz ve kolay değerlendirilen parametrelere erken tanı ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için ihtiyaç duyuyoruz. Akut pankreatiti değerlendirmek amacı ile bu zamana kadar birçok skala geliştirilmiş olup halen araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla acil kullanımının kolay olduğunu düşündüğümüz BISAP skorunun etkinliğini artırmak üzere yaptığımız çalışmada CRP, albümin, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ekleyerek tanı gücünü değerlendirdik.

Çalışmamıza yetişkin yaş grubunda akut pankreatit hastaları dahil edildi. Atlanta skoruna göre yapılan hafif, orta ve ciddi pankreatitli hastalarda yaş ortalaması hafif pankreatitli grupta 52.15, orta şiddet grubunda 52.98 ve ağır şiddetli pankreatit grubunda 55.61 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş parametresinin anlamlı olmadığı görüldü. ($p>0.05$) 2020 yılında Anes Ahmed Alkareemy ve ark yaptığı çalışma da akut pankreatit görülme yaşı 50.96 ± 9.7 olarak bulunmuş olup çalışmamız ile benzer bulunmuştur. (45)

30 günlük mortalite oranı hasta grubumuzda %3,2 olarak bulunmuş olup hepsi ciddi pankreatit grubunda idi. Bu sayı ise ciddi pankreatit grubunun %22.2'sine denk

gelmekte idi. BISAP skoru ile birlikte değerlendirildiğinde ise ciddi pankreatitli hastaların %44.5'inin BISAP skorlarının 3 ve üzeri olduğu görüldü. Nekrozektomi gerektiren hastalık ve 30 günlük mortalite ağır pankreatitli hastalarda görülmüş ancak sayı kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Georgios Papachristou ve ark. 2009' da yaptığı çalışmada akut pankreatit hastalarda yaş medyanı 52 olarak bulunmuş ve mortalite oranı çalışmamızdakine benzer şekilde %3,8 olarak bulunmuştur. (46) Aynı zamanda bu hastalar, BISAP skorları 3 ve üzeri olan grubun %15 kadarını oluşturmakta idi. Buna uygun olarak çalışmamızda BISAP skoru parametreleri tek tek değerlendirildiğinde SIRS kriterlerinin, plevral efüzyon varlığı ve bilinç değişikliklerinin ciddi pankreatitli hastalarda daha sık olduğu bulundu. ($p<0.001$)

CRP akut pankreatiti değerlendirmede kullanılan bir başka parametre olup 2001 yılında Osvaldt ve ark yaptığı çalışmada başvuru anında zayıf bir gösterge olduğu belirtilmiştir. (47) Ancak 48 saat sonra bakılan CRP değerinin >150 mg/l olması ciddi pankreatitler için yüksek spesifite olduğu 2000 yılında Dervenis ve ark. yaptığı çalışmada da gösterilmiştir.(48) Çalışmamızda hafif, orta, ciddi pankreatitli hastalar gruplara ayrıldıktan sonra istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için parametrelerin tanı gücü ve kesim değerlerini değerlendiren hafif ve orta-ciddi pankreatit grupları, hafif-orta ve ciddi pankreatit grupları şeklinde 2'e bölünerek karşılaştırma yapıldı. Bu şekilde yapılan karşılaştırmada bahsedilen çalışmaya benzer şekilde CRP hafif-orta/ciddi pankreatit karşılaştırmasında kesim değeri 110, duyarlılığı %65, spesifitesi %88 olarak bulunmuş; orta ve ciddi pankreatitli hastaları saptamada kuvvetli olarak değerlendirilmiştir. Gruplar hafif/orta – ciddi olarak ayrıldığında ise kesim değeri 204, duyarlılığı %63, spesifitesi %91 olarak kabul edilebilir kuvvette tanı gücü olduğu görülmüştür. Aynı zamanda yüksek CRP ortancasının çalışmamızda ciddi pankreatitte yüksek olduğu, hospitalizasyon süresini ile korele olduğu bulunmuştur.

Hipoalbuminemi, toplum kökenli pnömoni ve hemodiyaliz ve koroner kalp hastalığı gibi birçok farklı klinik durumda morbidite ve mortalitenin yararlı bir göstergesi olarak önerilmiştir. (49) Negatif bir akut faz proteini olarak sepsis ve 30 günlük mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir. (50). Albumin değerlerinin akut pankreatitte düşmesinin nedeni olarak uzamış açlık ve buna bağlı protein katabolizması, diğer sitokinlerin sentezinin artışı nedeniyle sentezinin azalması, interstisyel alana kaçış gibi birçok neden

sayılabilir. 2017 yılında S. Li ve ark yaptığı çalışmada pankreatitli hastalarda organ yetmezliğinin sonucu olarak hipoalbumin ele alınmış hipoalbuminemisinin çoklu regresyon incelemesinde akut pankreatitte persistan organ yetmezliğinin bağımsız göstergesi olarak bulunmuştur. (51) Son zamanlarda CRP/albumin değeri araştırılan başka bir parametre olmasından dolayı çalışmamızda sayı uyumsuzluğu nedeniyle CRP değeri ile 1/albumin değerleri ayrı ayrı ele alınmıştır. Hong ve ark 2017 de yaptığı çalışmada hipoalbuminemi, akut pankreatitte persitan organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (52) Yine aynı çalışmada organ yetmezliği için 1/albumin kesim değeri 0.32, spesifite %90, duyarlılık %53 olarak bulunmuştur. Mortalite için ise 1/albumin değeri 0.34 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda albumin ortanca değerinin ciddi pankreatitte düşük olduğu ($p<0.05$), hafif – orta/ciddi pankreatit olarak karşılaştırıldığında 1/albumin kesim değerinin 0.2, duyarlılık %62, spesifite %60 olarak kabul edilebilir kuvvette tanı parametresi olarak bulunmuştur. Hafif/orta – ciddi pankreatit olarak karşılaştırıldığında ise kesim değeri 0.303, duyarlılık %61, spesifite %79 ile zayıf kuvvette tanı parametresi olarak bulunmuştur.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), koroner kalp hastalığı, özofagus kanseri, kolorektal kanser ve hepatosellüler karsinom gibi birçok hastalıkta prognozu değerlendirmede araştırılmıştır. Lenfositopeni ile akut pankreatitin şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. 2011 de Azab ve ark. yaptığı çalışma, akut pankreatit şiddetini öngörmekte NLO, beyaz küre değerine göre üstün olarak bulunmuştur. (53) NLO yüksek olmasında nötrofili kadar lenfopeni olması da sorumludur. Lenfopeni, acile gelen hastalarda ve yoğun bakım hastalarında progresif inflamasyon, bakteriyemi veya sepsisin belirteçlerinden biridir. Nötrofili kadar lenfopeni de ciddi hastalık göstergesidir. (54) 2013 de Aravind ve ark yaptığı çalışmada NLO değeri kesim değeri başvuru anında 10.6, 1. gün 8, 2. gün 4,8 olarak bulunmuştur. Ciddi pankreatit tanımada NLO için %63-90 duyarlılık, %50-57 seçicilik bildirilmiş. (55) Çalışmamızda ise hafif – orta/ciddi pankreatit gruplarında kesim değeri 9.453 (%51,9 duyarlılık, %84 seçicilik) ile kabul edilebilir düzeyde tanı parametresi iken; hafif/orta – ciddi pankreatit grubunda 9.726 (%61 duyarlılık, %68 seçicilik) zayıf kuvvette tanı parametresi olarak değerlendirilmiştir.

Plateletler, depoladıkları ve salgıladıkları faktörler ve mediatörler ile inflamasyonda rol almaktadırlar. Bu nedenle kanser türleri, myokard infarktüslerinde, inflamasyon ile seyreden hastalıklar gibi durumlar için prognozu öngörmeye araştırılmıştır. 2018’de Cho ve ark yaptığı çalışmada NLO değerinin BISAP 3 ve üzerinde, aynı zamanda biliyer pankreatitte alkolik pankreatite oranla anlamlı yüksek olduğu bulundu. Hafif ve orta pankreatitlerde kesim değeri 330, ciddi pankreatitlerde ise 641 olarak bulunmuştur. (56) Çalışmamızda ise hafif – orta/ciddi pankreatit olarak kıyaslandığında kesim değeri 285 (%36 duyarlılık, %91 seçicilik) olarak bulunmuş; ancak ciddi pankreatit ayrımı için anlamlı sonuç elde edilememiştir.



7. KISITLILIKLAR

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olması nedeniyle ulaşabildiğimiz popülasyon kısıtlıydı. Ulaşabildiğimiz grupta ise verilere eksiksiz ulaşamadığımız için örneklemimizi daha da azaltmamak adına aradığımız parametreleri ayrı ayrı değerlendirmek zorunda kaldık. Her ne kadar yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde etmiş olsak da BISAP'a eklediğimiz biyomarkerlar için net olarak tanı gücünü belirgin olarak artırdığını söyleyemeyiz. Bu nedenle prospektif, geniş örneklemli çalışmalar ile pankreatit etiyolojik alt grupları da dahil edilerek daha net sonuçlar alınabilir.

8. SONUÇLAR

Akut pankreatitin başvuru anındaki laboratuvar değerleri ile hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörmek için BISAP skoru ile CRP, albumin, NLO ve PLO değerlerini değerlendirdik. Pankreatit şiddetini belirtmede belirlediğimiz parametrelerin BISAP skoruna eklenerek Roc Curve analizi ile değerlendirildiğinde benzer güçte oldukları görüldü. Pankreatit şiddetini öngörmeye ayrı ayrı değerlendirildiklerinde ise CRP değerinin diğer parametrelere göre daha kuvvetli bir prediktör olduğu görüldü. Ancak daha önce de belirttiğimiz gibi geniş bir örneklem ile daha kesin sonuçlar elde edilecektir.

KAYNAKÇA

- 1.Barrett, Kim E. (2019). "Regulation of Insulin Secretion; Glucagon". Ganong's review of medical physiology. Barman, Susan M.,, Brooks, Heddwen L., Yuan, Jason X.-J. (26th ed.). New York. pp. 433–437.)
- 2.Hall, John E (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology (13th ed.). Philadelphia: Elsevier. pp. 990–994. ISBN 978-1-4557-7016-8.
- 3.Munhoz-Filho CH, Batigália F, Funes HL. Clinical and therapeutic correlations in patients with slight acute pancreatitis. Arq Bras Cir Dig 2015;28:24-27. 2.
- 4.Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. Gastroenterology 2013;144:1292-1302
- 5.Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut 2000;46:239-243.
- 6.Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. World J Gastroenterol 2009;15:1427-1430
- 7.Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. JAMA 2004;291:2865-2868.
- 8.Akthar AJ, Shaheen M. Extrapancretic manifestation of acute pancreatitis in African-American and Hispanic patients, Gastrointestinal Endoscopy. 2004; 29(4): 291-297)
- 9.Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. F1000Res. 2018 [revised 2019 Jan 10];7:959.
- 10.Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet 2015;386:85-96.
- 3.Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated acute pancreatitis. Evidenced-Based management decisions. Gastrointest Endoscopy.2018;28:425–38.
- 11.Saluja AK, Lerch MM et al: Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? Annu Rev Physical 69: 249-269, 2007

- 12.Frossard JL, Steer ML, Pastor CM: Acute Pancreatitis. *Lancet* 371: 143-152, 2008
- 13.W. Tsuang, U. Navaneethan, L. Ruiz, J. B. Palascak, and A. Gelrud, "Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 104, no. 4, pp. 984–991, 2009
- 14.P. Valdivielso, A. Ramirez-Bueno, and N. Ewald, "Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis," *European Journal of Internal Medicine*, vol. 25, no. 8, pp. 689–694, 2014
- 15.J. Scherer, V. P. Singh, C. S. Pitchumoni, and D. Yadav, "Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 48, no. 3, pp. 195–203, 2014
- 16.C. L. Linares, A. L. Pelletier, S. Czernichow et al., "Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia," *Pancreas*, vol. 37, no. 1, pp. 13–22, 2008
- 17.Matsubayashi H, Fukutomi A, Kanemoto H, Maeda A, Matsunaga K, Uesaka K, Otake Y, Hasuike N, Yamaguchi Y, Ikehara H, Takizawa K, Yamazaki K, Ono H. Risk of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary drainage. *HPB* 2009;11:222–8
- 18.Singh P, Das A, Isenberg G, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endoscopy* 2004;60:544–50.
- 19.Das A, Singh P, Sivak MV Jr, Chak A. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endoscopy* 2007;65:960–8.
- 20.Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 252- 261
- 21.Oracz G, Kolodziejczyk E, Sobczynska-Tomaszewska A, Wejnarska K, Dadalski M, Grabarczyk AM, et al. The clinical course of hereditary pancreatitis in children - A comprehensive analysis of 41 cases. *Pancreatology*. 2016; 16: 535-541.

22. Howes N, Greenhalf W, Stocken DD, Neoptolemos JP. Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis. *Clin Lab Med*. 2005; 25: 39-59
23. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400–15
24. Sutton R, Criddle D, Raraty MGT, et al.: Signal transduction, calcium and acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003
25. Urunuela A, Manso M: Effects of early decompression and cholecystokinin inhibition in rats with acute pancreatitis induced by bile-pancreatic-duct obstruction. *J Lab Clin Med* 2003, 141:265–271.
26. Raraty M, Ward J, Erdemli G, et al.: Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97:13126–13131.
27. Lundberg AH, Eubanks JW III, Henry J, et al.: Trypsin stimulates production of cytokines from peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Pancreas* 2000, 21:41–51.
28. Brady M, Bhatia M, Christmas S, et al.: Expression of the chemokines MCP-1/JE and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in early acute pancreatitis. *Pancreas* 2002, 25:260–269.
29. Bhatia M, Brady M, Kang YK, et al.: MCP-1 but not CINC synthesis is increased in rat pancreatic acini in response to cerulein hyperstimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002, 282:G77–G85.
30. Satoh A, Shimosegawa T, Masamune A, et al.: Ascitic fluid of experimental severe acute pancreatitis modulates the function of peritoneal macrophages. *Pancreas* 1999, 19:268–275.
31. Bhatia M, Proudfoot AEI, Wells TNC, et al.: Treatment with Met-RANTES reduces lung injury in caerulein-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2003, 90:698–704.

- 32.Shokuhi S, Bhatia M, Christmas S, et al.: Levels of the chemokines growth-related oncogene a and epithelial neutrophil-activating protein 78 are raised in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002, 89:566–572.
- 33.Dugernier T, Laterre PF, Wittebole X, et al.: Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168:148–157.
- 34.Bhatia M, Slavin J, Cao Y, et al.: Preprotachykinin-A gene deletion protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol* 2003, 84:830–836.
- 35.Zou WG, Wang DS, Lang MF, et al.: Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2002, 103:121–126.
- 36.Samuel I, Zaheer A, Yorek M, et al.: Akt-NFkB pathway is activated in duct ligation-induced acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2003, 124:A502–A502.
- 37.Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, et al.: Systemic NF-kappa B activation in a transgenic mouse model of acute pancreatitis. *J Surg Res* 2003, 110:310–314.
- 38.Virlos IT, Mazzon E, Serraino I, et al.: NF-kB inhibition by pyrrolidine dithiocarbamate attenuates experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003, 124:A501–A502.
- 39.Ethridge RT, Hashimoto K, Chung DH, et al.: Selective inhibition of NF-kappa B attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002, 195:497–505.
- 40.Song AM, Bhagat L, Singh VP, et al.: Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002, 283:G1166–G1174
41. Larvin, McMahon: Apache-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *The Lancet* 1989; 334; P201-205

42. Maisonneuve P, Albert B, Lowenfels P, Lankisch G. The harmless acute pancreatitis score (HAPS) identifies non-severe patients: A systematic review and meta-analysis. *Elsevier Pancreatol* Volume 21, Issue 8, December 2021, Pages 1419-1427
43. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340–4.
44. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738–44.
45. Alkareemy, E.A.R., Ahmed, L.A.W., El-Masry, M.A. et al. Etiology, clinical characteristics, and outcomes of acute pancreatitis in patients at Assiut University Hospital. *Egypt J Intern Med* 32, 24 (2020)
46. Papachristou, Georgios I; Muddana, Venkata; Yadav, Dhiraj; O’Connell, Michael; Sanders, Michael K; Slivka, Adam; Whitcomb, David C. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(2), 435–441. doi:10.1038/ajg.2009.622)
47. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. (2001) Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 86:158–161.
48. Dervenis C. (2000) Assessments of severity and management of acute pancreatitis based on the Santorini Consensus Conference report. *JOP* 1:178 – 182.
49. P. Goldwasser and J. Feldman, “Association of serum albumin and mortality risk,” *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 50, no. 6, pp. 693–703, 1997.
50. A.L. Holder, N. Gupta, E. Lulaj et al., “Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis,” *International Journal of Emergency Medicine*, vol. 9, no. 1, article no. 10, pp. 1–11, 2016.

- 51.S. Li, Y. Zhang, M. Li, C. Xie, and H. Wu, "Serum albumin, a good indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis," *BMC Gastroenterology*, vol. 17, no. 1, 2017.
- 52.Hong, Wandong; Lin, Suhan; Zippi, Maddalena; Geng, Wujun; Stock, Simon; Basharat, Zarrin; Cheng, Bicheng; Pan, Jingye; Zhou, Mengtao (2017). Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017
- 53.Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, Lesser M; Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis, *Widmann WD Pancreatology*. 2011; 11(4):445-52
- 54.Jager CP, Vann Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil- lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14(5): R192.
- 55.Aravind Suppiah, Deep Malde, Tameem Arab (2013). The Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *J Gastrointest Surg* (2013) 17:675–681
- 56.Cho, Seung Kook; Jung, Saehyun; Lee, Kyong Joo; Kim, Jae Woo (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, 18(1), 2018