



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**AKUT PANKREATİTLERDE MORTALİTE VE
MORBİDİTE BELİRLENMESİNDE FLOW SİTOMETRİ
KULLANILABİLİR Mİ?**

Dr. Oğuzkağan Batıkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**AKUT PANKREATİTLERDE MORTALİTE VE
MORBİDİTE BELİRLENMESİNDE FLOW SİTOMETRİ
KULLANILABİLİR Mİ?**

Dr. Oğuzkağan Batıkan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mert Mahsuni SEVİNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi ihtisasım süresince her türlü bilimsel çalışmada desteklerini esirgemeyen hastanemiz yöneticisi Sn. Prof. Dr. Özgür Yiğit'e,

Cerrahinin ilkelerini ve inceliklerini bize en iyi şekilde öğreten, cerrahiye bize sevdiren, hocalık vasfını her gün daha da iyi gösteren eğitim sorumlusu hocamız Sn. Doç. Dr. Mert Mahsuni Sevinç'e,

Bilimsel tecrübesiyle vizyonumuzu genişleten, sadece bilimsel anlamda değil her alanda yardımımıza koşan, kliniğimizin huzur içinde her gün daha iyiye yürümesini sağlayan; idari sorumlu hocamız Sn. Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz'e,

Son dönemde ayrılmış olsak da asistanlığım süresince bize hem pratik hem de teorik olarak büyük katkılarda bulunan, bizi her konuda destekleyen ve gelişimimiz için sürekli çaba harcayan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Soykan Arıkan, Sn. Prof. Dr. Hasan Bektaş, Sn. Prof. Dr. Serkan Sarı, Sn. Doç. Dr. Erdem Kınacı, Sn. Prof. Dr. Feyzullah Ersöz'e,

Engin tecrübesi ve bir o kadar da bilgisiyle bize örnek olan, biz dahil cerrahi camiada herkesin sevip saygı duyduğu değerli hocamız Sn. Prof. Dr. Acar Aren'e,

Kliniğimiz için bir değer olan, becerisi ve öngörüsüyle gerçek bir cerrah olmayı bizlere öğreten uzmanım ve hastane yardımcı yöneticim Sn. Hasan Ökmen'e,

Her yardıma ihtiyaç duyduğumda benim yanımda olan, beni ailesinden biriymiş gibi hissettiren, en zor günlerimde yanımda olan abiliğin gerçek anlamını öğrendiğim değerli uzmanım Dr. Kıvılcım Ulsan'a,

Hem iyi günümde, hem kötü günümde elinden gelen desteklerin en fazlasını yapan sayın hocalarım Dr. Şefika Aksoy ve Prof. Dr. Çiğdem Usul Afşar'a,

Asistanlığım boyunca bana her açıdan katkıda bulunan, emeklerini benden esirgemeyen, doğru yolda olduğumuz sürece hep arkamızda duran bizi güvenip yetiştiren hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

Aylarımızın yıllarımızın birlikte geçtiği, kendilerinden de birçok şey öğrendiğim, her birini ayrı ayrı sevdiğim ve ileride birlikte çalışmayı istediğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde birlikte mesai harcadığım, bize güzel bir çalışma ortamı hazırlayan değerli hemşire, personel, sekreter arkadaşlarıma ve biyokimya laboratuvarında bize hiçbir zaman hayır demeden yardımcı olan teknisyen ve laborant arkadaşlarıma,

Gerek meslek hayatım olsun, gerek günlük hayattaki zorluklar olsun ihtiyacım olduğu her anda yanımdan hiç ayrılmadan bütün kahrımı çeken desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili müstakbel eşim Ezgi Aydın'a, beni yetiştiren, bugünlere getiren beni hayattaki her kötü şeyden koruyan, değerleri ödenemeyecek olan meslek büyüğüm babam Dr. Ergün Batıkan ve annem Av.Derya Batıkan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuzkağan Batıkan

İstanbul/2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PANKREAS VE PANKREATİT TARİHÇESİ	3
2.2 PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ	6
2.3 PANKREAS HİSTOLOJİSİ	7
2.4 PANKREAS ANATOMİSİ	8
2.5 PANKREAS FİZYOLOJİSİ	12
2.6 AKUT PANKREATİT	14
2.6.1 Akut Pankreatit Şiddetinin Sınıflandırılması	15
2.6.2 AKUT PANKREATİT ETİYOLOJİSİ.....	17
2.7 AKUT PANKREATİT PATOGENEZİ	19
2.8 AKUT PANKREATİTTE KLİNİK BULGULAR.....	29
2.8.1 Fizik Muayene Bulguları	30
2.8.2 Laboratuvar Bulguları	31
2.8.3 Görüntüleme Yöntemleri	33
2.8.4 Klinik Belirteçler	42
2.8.5 Skorlama Sistemleri	43
2.9 AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ	46
2.10 FLOW SİTOMETRİ	48
3.MATERYAL VE METOD.....	50
3.1 HASTALAR	50
3.2 ETİK KURUL ONAMI	51
3.3 ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	51
3.4 FLOW SİTOMETRİK ANALİZ.....	51
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	52
4.BULGULAR.....	52

5.TARTIŞMA.....	66
6.SONUÇ	74
7.KAYNAKLAR	76



SİMGELER VE KISALTMALAR

SIRS	: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
BT açıkla	: Bilgisayarlı tomografi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
HSP	: Isı şok proteini
NFkB	: Nükleer faktör kapa B
NFAT	: Aktive T hücrelerinin nükleer faktörü
IL	: İnterlökin
HIV	: İnsan bağışıklık-yetmezliği virüsü
CRP	: C-reaktif protein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
ACR	: Amerikan radyoloji koleji
BUN	: Kan üre nitrojeni
APACHE II	: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme
WBC	: Beyaz kan hücreleri
BISAP	: Akut pankreatit şiddeti için yatak başı göstergesi
MODS	: Multiple organ yetmezlik sendromu
Treg	: Regulator T hücresi
Th	: Yardımcı T hücresi
Tfh	: Yardımcı foliküler T hücresi
CD	: Cluster of differentiation

CD 4	: Cluster of differentiation 4
CD8	: Cluster of differentiation 8
CD27	: Cluster of differentiation 27
CD134	: Cluster of differentiation 134
NK	: Doğal öldürücü hücre
TGF	: Transgorming growth factor
TGF-beta	: Transforming growth factor beta
APC	: Antijen sunan hücre
TCR	: T hücresi reseptörü
IFN-gamma	: İnterferon gamma
FasL	: Fas ligand
TNF	: Tümör nekroz faktörü
İÖP	: İntersitisyel ödematöz pankreatit
NP	: Nekrotizan pankreatit
TAP	: Tripsinojen aktivasyon peptidi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Atlanta Sınıflaması (morfolojik olarak)	16
Tablo 2: Pankreatik Enzimler ve Etkileri	21
Tablo 3: Ranson kriterleri	44
Tablo 4: SIRS skoru	45
Tablo 5: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre demografik veri hastane yatış süreleri,sodyum potasyum kreatinin değerleri	53
Tablo 6: Hemogram ve Flow sitometri ölçüm sonuçlarına göre dağılım	54



ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil 1: Pankreas Embriyolojisi</u>	7
<u>Şekil 2: Pankreas komşulukları ve arterler</u>	10
<u>Şekil 3: Pankreasın Lenf Nodu drenajı</u>	11
<u>Şekil 4: Pankreasın inervasyonu</u>	12
<u>Şekil 5: Ağır akut pankreatitli hastada ARDS görüntüsü</u>	34
<u>Şekil 6: Pankreatit örnek USG görüntüsü.</u>	36
<u>Şekil 7: Pankreatit örnek BT görüntüsü</u>	39
<u>Şekil 8: Grupların yaş dağılımları</u>	56
<u>Şekil 9: Grupların hastane yatış süreleri</u>	56
<u>Şekil 10: Grupların potasyum seviyeleri</u>	57
<u>Şekil 11: Grupların kreatinin seviyeleri</u>	57
<u>Şekil 12: Grupların hematokrit değerleri</u>	58
<u>Şekil 13: Grupların lökosit değerleri</u>	58
<u>Şekil 14: Grupların lenfosit oranları</u>	59
<u>Şekil 15: Lenfosit oranlarının gruplara göre dağılımı</u>	59
<u>Şekil 16: Grupların Lenfosit/Monosit oranları</u>	60
<u>Şekil 17: Gruplara göre CD3+ T hücre yüzdeleri</u>	60
<u>Şekil 18: CD3+ T hücrelerinin alt grup analizi</u>	61
<u>Şekil 19: Grupların CD4+ hücre oranları (* CD3+ hücre kapısına göre)</u>	61
<u>Şekil 20: Kontrol grubu örnek flow sitometri (dot plot) görüntü</u>	62
<u>Şekil 21: Hafif pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü</u>	63
<u>Şekil 22: Orta pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü</u>	64
<u>Şekil 23: Ağır pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü</u>	65

ÖZET

Akut pankreatit; gastrointestinal kaynaklı hastane başvurularında başlarda yer almaktadır. Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen mortalite ve morbiditesi görece yüksek, klinik gidişatı öngörmenin zor olduğu bir hastalıktır. Çalışmamızda kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren çeşitli parametrelerle birlikte bazı lenfosit alt tipleri değerlendirilmiş ve akut pankreatit prognozunu değerlendirmedeki rolleri incelenmiştir.

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servislerine 01.06.2020 ile 01.04.2021 tarihleri arasında akut pankreatit ile başvuran ve hastanede yatış yapılarak tedavi gören hastalar dahil edilmiş olup, hastalar Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır pankreatit olmak üzere üç ana gruba ayırıldı. Hastalardan yatış anında kan alınarak hematokrit, kreatinin, potasyum, sodyum değerleri ve flow sitometri ile lenfosit, monosit, CD4+, CD8+, regülatuar T hücre oranları ölçülerek gruplar arası farklılık değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 40 akut pankreatit hastası ve 13 sağlıklı gönüllü olacak şekilde toplam 53 kişi dahil edilmiştir. Hafif ağırlıktaki pankreatit grubunda 14, orta pankreatit grubunda 14, ağır pankreatit grubunda 12 hasta vardı. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $50,9 \pm 13,42$ yıl, Erkek oranı 43,3%, kadın oranı 56,7% idi. Lökosit miktarları, lenfosit oranları, hematokrit oranları, yaşlar, yatış günleri, kreatinin ve potasyum değerleri ve CD4+ lenfosit ve CD3+ lenfosit oranları gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Sonuç olarak yüksek lökosit miktarı, düşük lenfosit oranı, yüksek hematokrit oranı, ileri yaşta olma, kreatinin yüksekliği, potasyum yüksekliği, CD4+ T lenfosit oranı düşüklüğü, CD3+ T lenfosit oranı düşüklüğü, düşük lenfosit/monosit oranı kötü prognoz göstergeleri olarak saptanmıştır. Birçok parametrenin ortak olarak bakılması ve akut pankreatit gibi hala mortal seyreden bir hastalığının prognozunun erken belirlenmesi ve erken müdahale edilebilmesi için çalışmamız gelecek vadetmektedir.

ABSTRACT

Acute pancreatitis is one of the most common causes of hospitalization from gastrointestinal originated disorders. Despite the advanced treatment methods, it is a disease with relatively high mortality and morbidity and difficult to predict the clinical course. In our study several lymphocyte subtypes were evaluated with various parameters that can be applied easily and give fast results; for their roles of evaluating the prognosis of acute pancreatitis were examined.

Patients who were admitted to the emergency services of the Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital and Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital and treated in hospital between 01.06.2020 and 01.04.2021 were included in the study, the patients were divided into three groups; that were mild, mild-severe, severe; according to Atlanta Classification. Blood samples were taken at the time of hospitalization hematocrit, creatinine, potassium, sodium values and flow cytometry ratios of lymphocyte, monocyte, CD4+, CD8+, regulatory T cell were measured and the difference between the groups were evaluated.

A total of 53 people including 40 acute pancreatitis patients and 13 healthy volunteers, were, included in the study. There were 14 patients in the mild pancreatitis group 14 patients patients in the moderate pancreatitis group and 12 patients in the severe pancreatitis group. The average age of the study participants was $50,9 \pm 13,42$ years, the male rate was 43,3% and the female rate was 56,7%. Leukocyte values, lymphocyte rates, hematocrit rates, age, hospital staying duration, creatinine and potassium values and CD4+ lymphocyte and CD3+ lymphocyte rates were found to be statistically significant difference between the groups.

For conclusion, High leukocyte values, low lymphocyte rate, high hematocrit rate, advanced age, elevated creatinine, elevated potassium, low CD4+ T lymphocyte rate, low CD3+ T lymphocyte rate, low lymphocyte/monocyte ratio were identified as poor prognostic indicators. Our study is promising to evaluate many parameters jointly and to intervene in acute pancreatitis that has still relatively high mortality.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit; pankreasın enflamatuvar bozukluğu olarak kabul edilmiş olup, bir çok ülkede gastrointestinal sistem kaynaklı hastane başvurularında başlarda yer almaktadır.^(1,2) Akut pankreatit lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabilen, sıklığı son yıllarda artmakta olan ve tedavisi zor bir hastalıktır. Vaka bazında bakıldığında öldürücülüğü azalmakta olsa da genel toplum içerisindeki mortalitesi değişmemiştir.⁽²⁾

Akut pankreatit; bir çok kompleks immünolojik olay sonrasında meydana gelen ve bu olayların yalnızca patogenezi değil klinik seyri de etkilediği enflamatuvar bir hadisedir.⁽³⁾ Patofizyolojisi tam olarak ortaya konmamış olsa da günümüzde yaygın şekilde kabul gören teoriye göre; akut pankreatit, sindirici enzimlerin pankreas asiner hücrelerin içerisinde prematür olarak aktivasyonu ve bu hücrelerde hasara yol açması ile başlamaktadır. Çalışmalar pankreatit şiddetinin oluşan hücre hasarına yanıt olarak gelişen olaylardan kaynaklandığını ortaya koymaktadır.^(3,4)

Akut pankreatit etiyolojisinde en yaygın sebepler safra taşları (40-70%) ve alkol (25-35%) kullanımınıdır. ^(5,6) Bunun yanında çeşitli medikasyonlar, enfeksiyöz ajanlar ve metabolik bozukluklar (hipertrigliseritemi, hiperkalsemi) ve maligniteler de daha az sıklıkla olsa da bu duruma yol açabilmektedir.^(7,8)

Akut pankreatit ayırıcı tanısına akut mezenter iskemi, kolanjit, kolesistit, gastroenterit, peptik ülser hastalığı, obstrüktif hadiseler girebilmekte olup dikkatli olunmalıdır.⁽⁹⁾

Klinik olarak karşımıza hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 şekilde çıkabilmektedir. Bu sınıflamaya göre hafif grup (organ yetmezliği ve lokal komplikasyon görülmeyen) grup genelde görüntüleme ihtiyacı olmayıp erken sürede taburcu edilebilirler; orta seyreden grup ise geçici organ hasarı (48 saatten az süren), sistemik veya lokal komplikasyonlar ile karakterize gruptur; ağır seyreden grup ise 48 saatten uzun süren en az bir organ hasarı ile karakterizedir. Bunun yanında pankreatitin ağırlığının daha net belirlenebilmesi için bunlara ek olarak 4. grup oluşturularak kritik hastaların daha net belirlenerek uygun tedavinin erken

başlanması planlanmaktadır.⁽¹⁰⁾ Ölümünün büyük kısmı sepsis ve buna bağlı komplikasyonlar sonucu gerçekleşmektedir.⁽¹¹⁾

Pankreatitin klinik seyrini belirlemek için farklı yöntemler denenmiştir. Örneğin C-Reaktif Protein(CRP) değerleri ölçülerek belli seviyelerin üstündeki değerlerin ilk 72 saatte pankreas nekrozu, dolayısıyla daha ağır pankreatitlerle ilişkili olduğu saptanmış olsa da; CRP genelde hastalığın başlangıcından sonraki 36-72 saatte yükseldiği için başvuru anında kullanıma uygun değildir.^(12,13) Yine APACHE(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skorlarına bakacak olursak gelişte ve ilk 72 saatte daha yüksek APACHE skorları olan hastaların daha yüksek mortaliteleri olduğu saptanmıştır. ⁽¹⁴⁾ Yine yapılan çalışmalarda Ranson kriterleri kullanılmış fakat istenen sonuç alınamamıştır. ⁽¹⁵⁾

Bu bilgiler ışığında akut pankreatit hastalarında klinik seyrin erken ve pratik ve şekilde belirlenebilmesi için etkin bir yöntem gerekli olduğu açıktır. Son yapılan çalışmalarda doğal bağışıklık elemanlarının akut pankreatitin patogenezinde ve hastalık şiddetinde rol aldığı saptanmıştır.⁽¹⁶⁾ Örneğin CD4+ T hücreleri antijen prezentasyonu yaparak makrofaj aktivasyonuna sebep olup, pro-enflamatuar ve direkt etkili sitokinler salarak akut pankreatitin şiddetini artırır. ⁽¹⁷⁾

Yine daha öncesiyle karşılaştıracak olursak geleneksel Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) sırasında proenflamasyonun erkenden olduğu ve antienflamatuar yanıt gelişince durduğu düşünülmekteydi; fakat yapılan sonraki araştırmalar bunun aslında sırayla gerçekleşen iki olay değil birbirine paralel gerçekleşen olaylar olduğunu ortaya koymuştur. ⁽¹⁸⁾ Bu bileşkede olan dengesizlik lokal doku hasarının, ısrarcı organ disfonksiyonunun büyüklüğünü, erken ve geç mortaliteyi belirler.⁽¹⁹⁾ Bu konuda literatür incelendiğinde birkaç adet çalışmanın akut pankreatitlerde değişen hücre sayılarını incelediğini görmekteyiz; fakat bizim çalışmamızda daha geniş çapta hücre panelleri incelenerek flow sitometri yardımıyla pankreatitin mortalite morbidite belirlenmesinde immün hücrelerin uygun bir belirteç olup olmayacağı değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 PANKREAS VE PANKREATİT TARİHÇESİ

Kompleks fizyolojisi, tam anlaşılamayan patolojisi, zor cerrahisi, tedavideki zorlukları sebebiyle pankreas yüzyıllardır bilim insanlarının aklını karıştırmaya devam etmektedir. Hala günümüzde bile pankreas fizyolojisi ve hastalıkları cevaplardan çok sorulardan oluşmaktadır. Pankreas hastalıklarında bu kadar sorularımızın yanı sıra özellikle akut pankreatit konusundaki keşifler de oldukça yavaş ilerlemektedir. Genetik ve moleküler alandaki keşiflerle pankreas konusundaki bilgilerimiz artmaya başlasa da geçmişten günümüze araştırılan gizemli hücresel kinetiklerden, enzimatik katalizlerden ve geniş hastalık yelpazesinden çıkarılacak önemli dersler bulunmaktadır.⁽²⁰⁾

Pankreas ile ilişkili en erken bilgiler; Babilli Talmud tarafından karaciğerin parmağı olarak tanımlanması şeklindedir.⁽²¹⁾ Pankreas hakkındaki ilk anatomik sayılabilecek tanımlamalar İskenderiyeli Herophilus, Erasistratos ve Eudemos tarafından 3. Yüzyılda yapılmıştır.⁽²²⁾ Her ne kadar Galen anatomi konusunda öncü bir isim olsa da kendisi de Hipokrat da Erasistratos da pankreası hastalıkları ile ilişkilendirememiştir fakat bu organın kemik veya kıkırdaktan oluşmadığını keşfetmişlerdir ve bu keşif Efesli Ruphos tarafından pankreasın isminin konmasına sebep olmuştur (pan: tamamen+ kreas: et) .⁽²³⁾

1642 yılında Johann Wirsüng bir mahkûm üzerinde yaptığı diseksiyon sonrasında pankreatik kanalı bulmuştur.⁽²⁴⁾ Giovanni Domenico Santorini aksesuar pankreatik kanalı bulmuştur. ⁽²⁵⁾.1720'de Abraham Vater duodenal ampulla'yı ⁽²⁵⁾tanımlamış olup Rugerri Oddi Tıp fakültesi 4. sınıfta sfinkter varlığını fark etmiştir ve sonrasında kendi adını almıştır. ⁽²⁶⁾ 1682 yılında Peyer Lempfatik nodülleri tanımlamış, 1843 yılında ise Valentin pankreas enzimlerinin yağları çözdüğünü fark etmiştir.⁽²⁷⁾

Klinik olarak ilk akut pankreatit tanısı 1652 yılında Hollandalı anatomist Nicholaes Tulp tarafından konulmuş olup genç bir adamda ardı arkası kesilmeyen ağrı ve stres nedeniyle yaptığı otopside apse materyali ve çok miktarda visköz mukus bulması üzerine tanımlanmıştır. ⁽²⁸⁾ Tulp pankreası devamlı ateş, kanser, apseler,

kusmalar, huzursuzluk gibi uzamış ve komplike hastalıkların ve insan ırkının başlangıcından beri onun zararına olan şeylerin kaynağı olarak tanımlamıştır.⁽²⁹⁾1761 yılında ise Morgagni karın ağrısı, bulantı, kusma ve genel durumda ani bozulmayla giden hastaların otopsisinde pankreasın genişlemiş, tamamen birbirine eşit olmayan oldukça geniş kıkırdak benzeri düğümlerle dolu olduğunu keşfetmiştir.⁽³⁰⁾

Birkaç adet tanımlama yapılmış olsa da bunlar akut ve kronik pankreatit tanımlarını ayırmakta yeterli değildi ve otopsi serilerinde bile bu ayrımı yapmakta kesin sınırlar henüz yoktu; Antonie Portal pankreatitte kanama, nekroz, ödem ve gangren bulgularını tarif eden ilk kişiydi ve aynı zamanda tekrarlayan akut pankreatit hastalarının yoğun karın ağrısı şikayetleri olduğunu ve sonunda ölümle sonuçlandığını raporlamıştı.⁽³¹⁾ Karl von Rokitansky 1842'de akut hemorajik pankreatiti ilk tanımlayan kişi oldu. G. Gray-Turner ise karında oluşan renk değişikliklerinin hemorajik pankreatit ile ilişkili olduğunu ortaya koydu.⁽²⁰⁾

Akut pankreatitin ilk sistematik analizini Reginal Fitz 1889'da yayınlanan makalesinde yapmıştır. Bu makalede 53 dokümanente pankreatit serisinde hemorajik, süpüratif, gangrenöz pankreatiti ve yağ nekrozunu klinik semptomlarıyla yorumlamıştır. Bunun yanında patolojik farkları dokümanente etmiştir. Safra taşı, alkol, perfore gastrik ülser ve travmanın etiyolojide rol alabileceği yorumunu yapmıştır. Akut pankreatit sonrası oluşabilen psödokist gibi komplikasyonları tariflemiştir; ayrıca pankreatik hemoraji ile pankreatit arasındaki ve yağ nekrozu ile pankreatit arasındaki ilişkiyi tariflemiştir. Önemli bir tanımlama olarak da hastalığın ilk aşamalarında ameliyatın çok ölümcül komplikasyonlara rol açabileceğini belirtmiştir.⁽²⁰⁾

1799'da Matthew Baillie duktal yolları, dilatasyonları ve kronik pankreatitteki değişiklikleri kabaca tasvir etmiştir. 19. Yüzyılda Sir Arthur Mayo Robson bakteriyel enfeksiyonun etiyolojide rol aldığını kanıtlaya da akut, subakut ve kronik ayrımı hala belirsizdi.⁽²⁰⁾1946 da Comfort kronik pankreatiti tanımlayan çok önemli bir analiz yayımladı ve bu yeni ufuklar açan makale 50 yıl boyunca hastalık hakkında yol gösterdi.⁽³²⁾

1896'da Hans Chiari pankreatik nekrozda pankreatik enzimlerin rolünü saptayarak triptik otosindirimin safranin aktivasyonu ile başladığını veya

enterokinazlar sonucu aktive olduğunu öne sürmüştür. 1939'da ise Gerhard Katsch dolaşan pankreas enzimlerinin akciğer, böbrek ve damarlara zarar verdiğini belirtmiştir. 1901'de ise bir patolog olan Eugene L. Opie ortak kanal hipotezini geliştirerek, bir vakada distal orta safra kanalında bulunan taşın pankreatik kanalda dilatasyon yapmadan yalnızca pankreatik kanalda reflü gerçekleştirerek pankreatite neden olduğunu saptamıştır. (20)

20. yüzyıla kadar pankreatit tanısı klinik bulgularla veya otopsi ile konmaktaydı; 1908'de Julius Wohlgemuth pankreatit serilerinde amilazında yükseldiğini ve klinik semptomların gerilemesinden sonra da düştüğünü buldu. (20) 1932 yılında ise Cherry tarafından pankreasa daha özgü bir enzim olan lipaz kanda saptanarak pankreatit tanısında önemli bir belirteç olarak yer aldı.(33)

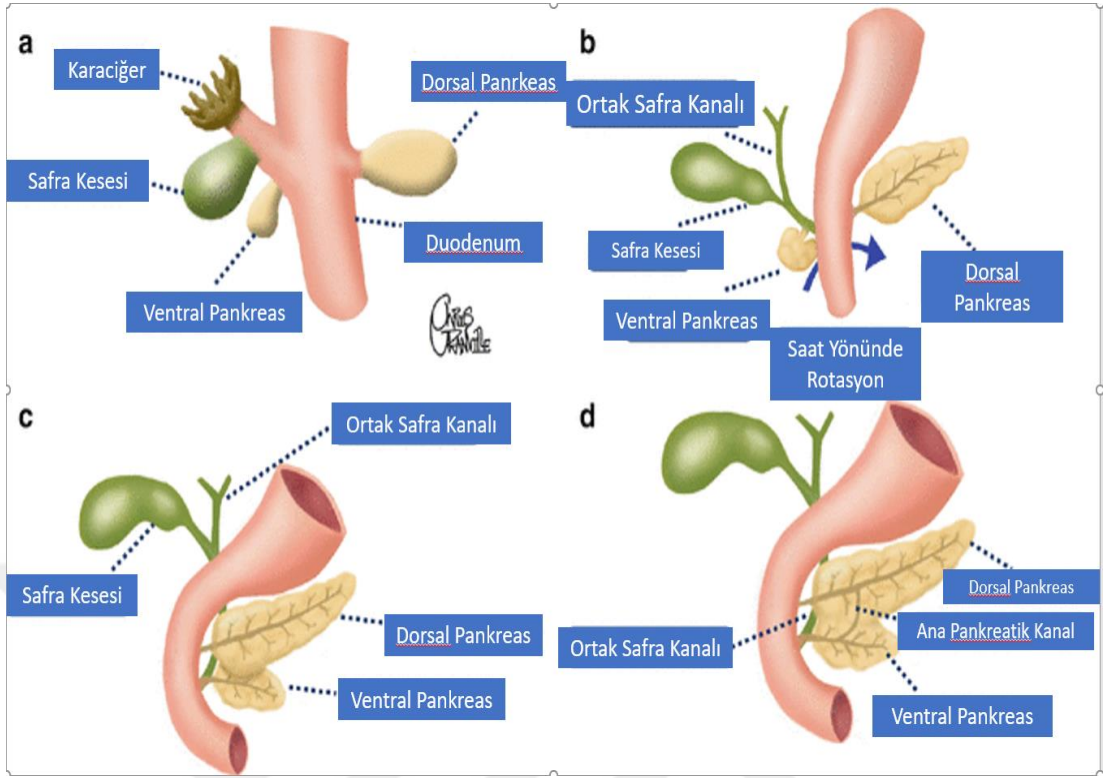
1974 yılında John H. C. Ranson klinik ve laboratuvar değerlerine göre başvuru anında ve 48 saat sonrasındaki bulgularına göre hastaları sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma zamanla daha uygun hale getirilse de çok çeşitli laboratuvar testleri gerektirmesi ve 48 saat gibi bir gecikme gerektirmesi nedeniyle hastanın gidişatı hakkında yol göstericiliği kısıtlıdır.(34) Ağır pankreatit ve organ hasarı gelişmesi riskini belirlemek için Glasgow skoru, APACHE II skorlaması, Marshall Skoru ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) gibi skorlama sistemleri kullanılsa da bunlar oldukça karmaşık olduğundan kullanımları kısıtlıdır.(20)

1963'te Marsilya'da uzmanlar tarafından gerçekleştirilen bir panelde morfolojik değişiklikler sınıflandırılarak tekrarlayan akut pankreatit atakları ve kronik pankreatit ayırt edilmeye çalışıldı. 1992'de bulgular ve hastalığın seyri hakkında yol gösterici olan Atlanta sınıflaması adı altında kriterler belirlendi. Bu kriterler ağır pankreatitte organ yetmezliği eşlik ettiğinde akut pankreatitin sistemik yükünün daha iyi anlaşılabilmesini hedeflemekteydi. Aynı zamanda intersitisyel pankreatit, nekrotizan pankreatit ve psödokist, pankreatik nekroz tanımları bu sınıflamada yer aldı.(35) Bilgisayarlı Tomografi(BT) görüntülemelerindeki gelişmelerle pankreatik nekroz ve peripankreatik komplikasyonlara artık çok daha rahat tanı koyulabilmektedir. 1985 yılında John Ranson ve grubu BT'deki pankreas ve peripankreatik sıvı görüntülerine göre Balthazar sınıflamasını geliştirmişlerdir ve halen radyolojide kullanılmaktadır.(20)

Tarihçeden de anlaşılacağı gibi birçok gelişmeye rağmen pankreatit hastalarında kliniğin gidişatını belirleyecek keskin sınırları olan bir sınıflama hala yapılamamış olup çalışmalar hala devam etmektedir.

2.2 PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ

Pankreas gelişimi diğer salgı bezleri gibi öncelikle kanal oluşumu ve sonrasında gelen hücrelerin buralara implante olması ile lobül oluşturması şeklindedir. Duodenum endodermal epiteli pankreasın endokrin ve ekzokrin kısımlarını oluşturur. Bezlerin temelleri ventral ve dorsal olmak üzere iki tomurcuktan 2 ve 3. gestasyonel haftalarda oluşur (Şekil 1,a). Dorsal kısım daha geniştir ve ventral kısımdan daha yukarıdadır, vertebralara doğru uzanır, duodenum ve mide mezenteri arasında bulunur. Pankreas başının superiorunu ve tüm kuyruk ve gövde kısmını oluşturur. Embriyogenez sırasında mide ve duodenum rotasyonu ventral tomurcuğun dorsal tarafa kaymasına ve embriyonun sağından solundan gelmesine neden olur (Şekil 1,b). Sonunda ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun altında ve arkasında yerini alır (Şekil 1,c). Pankreas başının inferiorunu ve unsinat proçesi oluşturur. Her tomurcuğun kendi bağımsız kanalları mevcuttur. Gestasyonun 7. haftasında iki tomurcuk birbiriyle sıkıca birleşir (Şekil 1,d). Dorsal tomurcuğun duodenal segmentte bulunan kanalı kısmen atrofiye olur kalan kısım ise ventral tomurcukla birleşerek pankreatik kanalı oluşturur, bu da majör duodenal papilla ile duodenuma açılır. Bazen bu iki tomurcuk tam olarak kaynaşamaz ve pankreatik divisum oluşur, tüm toplumdaki sıklığı 10% kadardır. İkinci ve üçüncü gestasyonel ayda pankreas parankimi oluşur. Ana pankreatik kanal ve daha küçük kanallar bu zamanda oluşur. Üçüncü gestasyonel ayda salgı bezleri endo ve ekzokrin kısımlara farklılaşır. Gelişim sırasında pankreas intraperitoneal konumdan retroperitoneal konuma gelir fakat kuyruk kısmı splenorenal ligaman içerisinde kalır. Pankreas tomurcuklarının mide ve duodenuma yakın komşuluğundan dolayı Gastrointestinal trakt üzerinde abdominal özefagus ve kolonun splenik fleksura arası bölgede heterotropik pankreas dokusu görülebilir en sık görüleni Meckel Divertikülüdür.^(36,37)



Şekil 1: Pankreas Embriyolojisi (38)

2.3 PANKREAS HİSTOLOJİSİ

Pankreas yetişkin bir insanda uzunluğu 12-20 cm, yüksekliği 3-5 cm, genişliği 1-3 cm boyutlarında olan bir organdır. Makroskopik olarak 4 bölgeye ayrılır; baş, boyun, gövde ve kuyruk. Pankreas sonradan retroperitoneal olan bir organdır. Baş kısmı duodenum ile çevrilidir, boyun süperior mezenterik damarlar yanında bulunur, gövde midenin arkasında bulunur, kuyruk ise dalağın hilusuna kadar uzanır. Pankreas vücuttaki diğer salgı bezlerinin aksine fibröz bir kapsülle çevrili değildir. (39)

Pankreatik kanal kuyruk kısmından başlar, bütün organı dolaşarak ana safra kanalı ile birleşir. Bu birleşme yerine hepatopankreatik ampulla yani ampulla Vateri denilir ve ana duodenal papilla üzerindedir. Aksesuar pankreatik kanal (Santorini) toplumda 41-52% oranında görülür ve çoğunlukla minör duodenal papilla üzerinden veya 30% oranında ana pankreatik kanala açılarak drene olur.(39)

Enzim üreten ekzokrin asini hücreleri konik şekildedir ve santral bir lümen etrafında bulunurlar. Asinilerden oluşan pankreas lobülleri kapillerleri içeren bağ dokusu ile ayrılır. Ara kanallar asinileri intralobuler kanallara bunlar da interlobüler

kanallara bağlar. Bu kanal sisteminin proksimal kısmı basit skuamoz epitel ile çevrilidir. Distal kısmında ise basit küboidal epitel bulunur. Daha geniş interlobüler kanallar ve ana kanallar kolumnar epitel ile çevrilidir ve mukus üreten hücreler taşır.⁽³⁶⁾

Endokrin kısım ise beş farklı hormon üreten beş farklı tipte hücreden oluşur: Alfa hücreleri glukagon salgılar, Beta hücreleri insülin salgılar, Delta hücreleri somatostatin salgılar, Gamma (PP) hücreleri pankreatik polipeptid ve epsilon hücreleri ghrelin salgılar. Endokrin kısmına günümüzde Langerhans adacıkları da denmektedir. Bu adacıkların çoğu sferik şekildedir fakat düz de olabilirler. En fazla gövde ve kuyruk kısmında bulunurlar. Yaklaşık 1 milyon adet adacık bulunur ve bütün pankreasın 1-2% sini oluşturur.⁽³⁶⁾

2.4 PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas oblik olarak posterior karın duvarında L1 ve L2 vertebral gövdelerinin önünde uzanan ince uzun şekilli bir organdır. Oblik uzanımı nedeniyle pankreasın tamamını tek bir transvers keside görmek imkansızdır. Pankreas; karının epigastrik, sol hipokondriak ve minimal olarak da umbilikal bölgelerinden geçtiğinden birkaç adet komşuluğu bulunmaktadır.

Pankreas anteriorunda: mide, omental bursa, transvers mezokolon, superior mezenterik arter

Pankreas posteriorunda: Aort, Inferior vena kava, Sağ renal arter, Sol Renal ven, superior mezenterik damarlar, Splenik ven, Portal ven, sol böbrek, sol böbreküstü bezi

Pankreas superiorunda: Splenik Arter

Pankreas lateralinde: Dalak

Pankreas medialinde: Duodenum

Pankreas kuyruk kısmı hariç diğer bölümleri periton içerisinde bulunur.

Bölümlerini inceleyecek olursak anatomik olarak 5 kısımdan oluşmaktadır.

Baş kısmı; medialdeki geniş kısımdır. Duodenum kavsi içerisinde bulunur. Süperior mezenter arter ve ven ile sarılır. Sağında duodenumun inen kısmı mevcuttur aralarında ise

superior ve inferior pankreatikoduodenal arterler bulunur. Arkasında İnfierior Vena kava ve ana safra kanalı bulunur. Önünde ise transvers kolon ve periton bulunur.

Boyun kısmı; duodenum kavsi içerisinde bulunur ve baş ve gövdeyi birbirinden ayırır. Yaklaşık olarak Portal venin oluştuğu yerde bulunur. Genelde pilor ve mide arkasında bulunur ve peritonla kaplıdır. Anterior superior pankreatikoduodenal arter boynun önünde seyreder.

Unsinat proçes; baş kısmından uzanır ve superior mezenterik venin arkasında bulunur, bazen arterin de arkasında bulunur. İnfierior Vena kava'nın ise önünde bulunur. Sagittal kesitte superior mezenterik arter ve aort arasında bulunur ayrıca duodenum 3. ve 4. parçalarının altındadır. Her insanda bulunmayabilir.

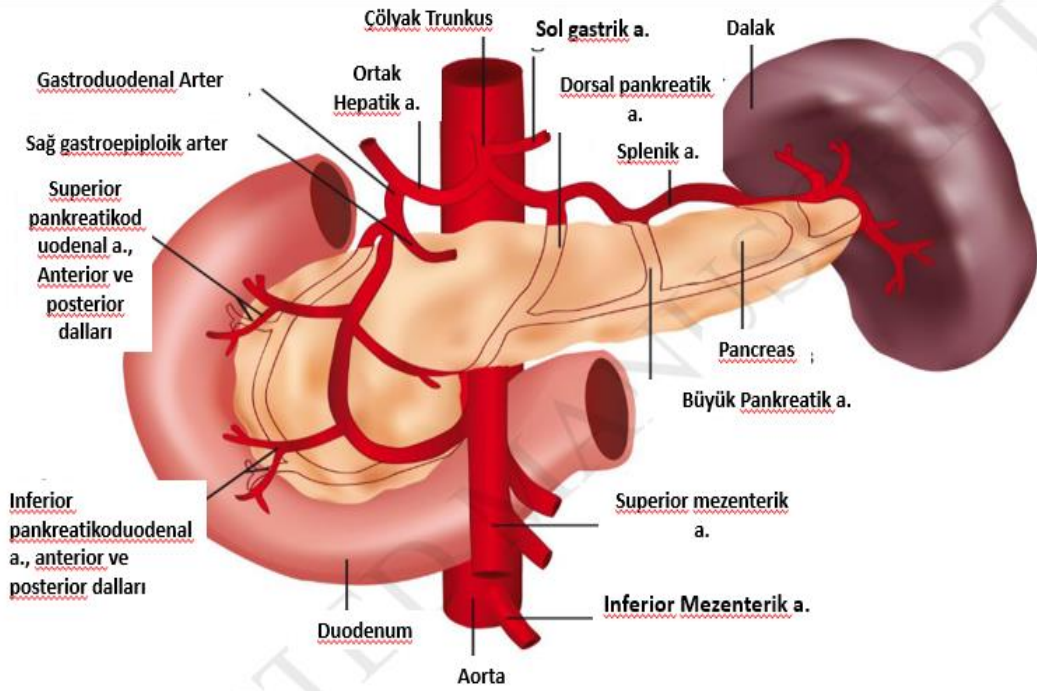
Gövde kısmı; pankreasın en geniş kısmıdır ve çoğunluğu midenin arkasında bulunur. Periton pankreasın gövde kısmının üzerinde bulunur. Arkasında aorta, splenik ven, sol renal ven ve superior mezenterik arterin başlangıcı bulunur. Aşağısında duodenumun son kısmı ve jejunumun başlangıcı bulunur ve bunlarla arasında duodenumun asıcı ligamanı bulunmaktadır. Önünde ise transverse kolon bulunur.

Kuyruk kısmı; pankreasın daralarak sonlandığı bölgedir. Dalak çevresinde saptanabilir. Genelde 1-3,5 cm arasındadır. Dalak ve sol böbrek arasında bulunur. Splenik arter ve ven pankreas gövdesinden ve aynı zamanda kuyruğun arkasından geçer.

Pankreas Damarları

Pankreas çölyak arter ve superior mezenterik arterden köken alan geniş bir kanlanmaya sahiptir. Splenik arter pankreas üzerinde seyreder ve gövdenin soluyla kuyruğa dallar verir, en geniş büyük pankreatik arterdir. Superior ve inferior pakreatikoduodenal arterler pankreas başının ön ve arkasından geçer ve pankreas başını besler ve ortada birleşirler (Şekil 2).

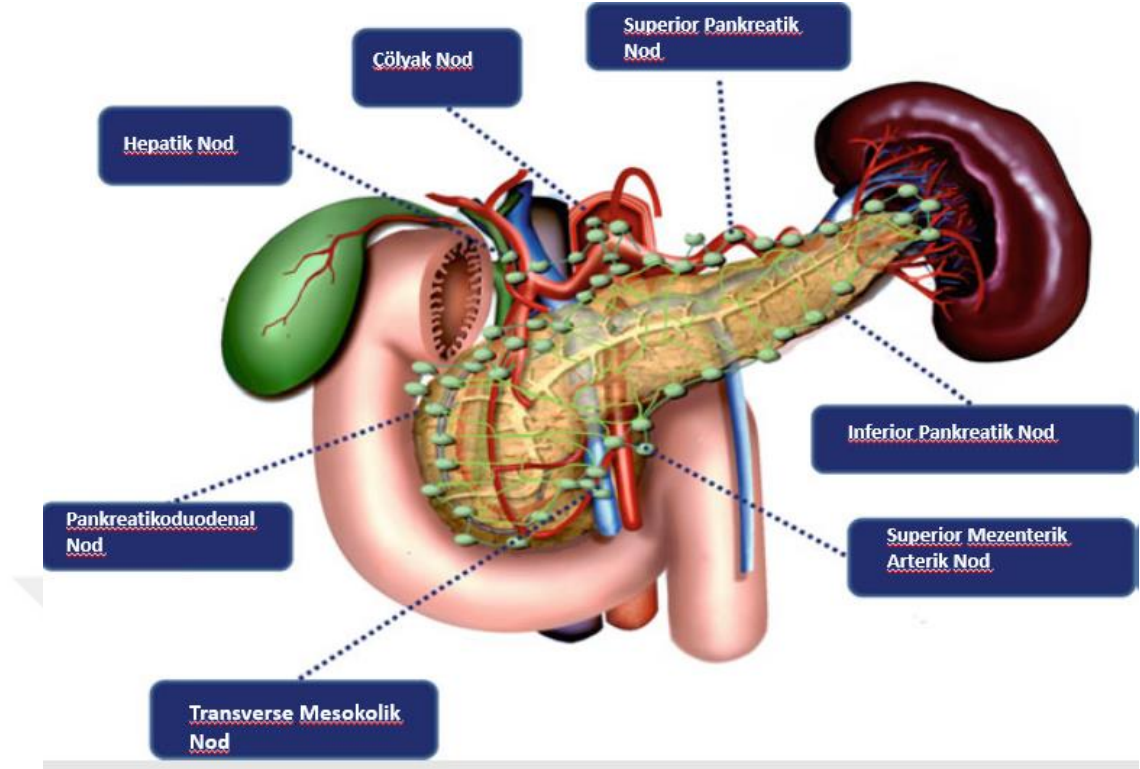
Pankreas gövdesi ve boynu splenik vene pankreas arkasında drene olur. Pankreas başı ise superior mezenterik vene ve portal vene pankreatikoduodenal arterler sayesinde drene olur.



Şekil 2: Pankreas komşulukları ve arterler⁽³⁶⁾

Pankreas Lenfatikleri

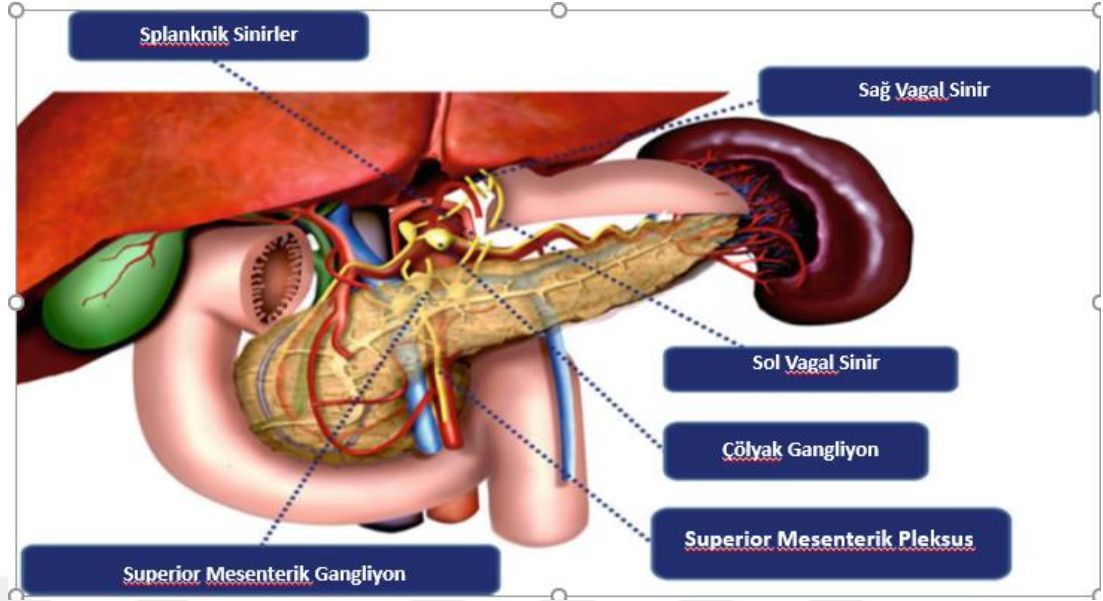
Pankreas lenfatikleri genelde arterlere paralel olarak seyreder. Gövde ve kuyruk kısmındaki lenfatikler splenik lenf nodlarına sonra da çölyak ve superior mezenterik arterlerin arasında aortadaki lenf nodlarına drene olurlar. Baş ve oyundaki lenfatikler ise pankreatikoduodenal, mezenterik ve hepatik arterler arasındaki orta düzeydeki lenf nodlarına drene olduktan sonra aorta lenf nodlarına drene olurlar (Şekil 3).



Şekil 3: Pankreasın Lenf Nodu drenajı⁽³⁸⁾

Pankreas inervasyonu

Pankreas otonom sinir sistemiyle uyarılır. Parasempatik lifler Vagus sinirinden (10. KS), Sempatik lifler ise Splanknik sinirlerden (T5-T12) gelmektedir. İki çeşit lif de çölyak gangliona ve superior mezenterik pleksusa gelip oradan pankreasa geçer. Organ içerisinde asiner hücreleri ve pankreatik adacıkları uyarır. Parasempatik uyarılar; insülin ve glukagon uyarımını, sempatik uyarılar ise vazokonstriksiyon ve ekzokrin hormon salınımını inhibe ederler (Şekil 4).



Şekil 4: Pankreasın inervasyonu⁽³⁸⁾

Pankreatik kanallar

Kuyruktan pankreas başına kadar uzanan ana kanal Wirsung kanalı adını alır. Wirsung kanalı ana safra kanalı ile birleşek pankreas başında ampulla Vateri ismini alır; sonrasında bu kanal duodenumun inen kısmına ana duodenal papilla adlı açıklıktan dökülür. Bu açıklık ise Oddi sfinkteri adı altındaki düz kas liflerinden oluşan sfinkter tarafından kontrol edilir. Ayrıca bu sfinkter duodenal içeriğin hepatopankreatik kanal içerisine kaçıp reflü olmasını engeller. Ana kanala ek olarak ayrıca aksesuar bir kanal da olabilir (Santorini) bu kanal ana pankreatik kanal ile pankreasın boyun bölgesinde birleşir duodenumun minör papillasına açılır. ^(22,36,40)

2.5 PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas yapısal olarak iki farklı fakat işlev olarak entegre olan endokrin ve ekzokrin hücrelerden oluşur. Ekzokrin hücrelerin sekresyonu nöral ve birkaç adet gastrointestinal peptid hormon tarafından kontrol edilir. Bazal membran ve kompartman kapsülü olmaması nedeniyle adacık hücreleri ekzokrin asini hücreleri içerisine yayılmış haldedir. Diyabetin pankreasın ekzokrin fonksiyonunu azalttığı bu yüzden de endokrin ve ekzokrin akslarla yakın ilişkili olduğu belirtilmiş ve bu konuda insülin-asiner aks ortaya konmuştur. ⁽⁴¹⁾ Yine yapılan çalışmalarda pankreastan salınan endojen somatostatinin sekretin ve kolesistokinini inhibe ettiği bu bağlamda ince bağırsak hormonlarının regülasyonunda rol oynadığı belirtilmiştir.⁽⁴²⁾

Asiner hücreler pankreasın ekzokrin kısmına aitti. Pankreas hacminin 82%'sini oluştururlar. Görevleri sindirim enzimleri olan alfa-amilaz, lipaz, proteazları üretip depolayıp gerektiğinde salgılamaktır. Asiner hücreler birbirlerine sıkı bağlar ile bağlıdır, bu da kimyasal ve elektriksel iletişimin gerçekleşmesini sağlar. Asiner hücreler zimojen adı verilen tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarbopeptidaz gibi enzimleri üretirler. Bu enzimler ancak duodenumda bulunan enterokinazlar tarafından aktive edilir ve bu sayede erken aktive olarak pankreası sindirmeleri engellenir. Ayrıca asiner hücreler aktif sindirim enzimleri olarak pankreatik lipaz amilaz ve nükleazları da üretirler.

Pankreatik kanal hücreleri ise kritik bir rol oynayan sodyum bikarbonatı (HCO₃) üretirler. Bu enzimin görevi mideden gelen besinlerin nötrale edilmesi ve pankreas enzimlerinin çalışabileceği uygun bir pH hazırlamaktır. Eksikliğinde malabsorpsiyon sendromları görülür.

Pankreas adacık hücreleri toplam pankreas ağırlığının 1-2% 'sini oluştursa da glukoz metabolizmasındaki rolleri yer değiştirilemezdir. Küçük popülasyona sahip olmalarına rağmen tüm pankreasın kan akımının 10-15%'i bu hücelere olur. En fazla olan türü 80% ile Beta hücreleridir. Beta ve Delta hücreleri tüm pankreas boyunca yayılmıştır. Alfa hücreleri genelde kuyruk, gövde ve pankreas başının superiorunda konumlanır, F hücreleri ve PP hücreleri ise pankreatik polipeptidleri üretirler ve pankreas başının orta ve inferior kısmında bulunurlar.

Beta hücrelerinin asıl görevi başta glukoz olmak üzere amino asit ve yağ asitlerinin plazmada yükselmesi sonrası insülin salgılamaktır. İnsülin üretimi glukagon benzeri peptid, gastrik inhibitör peptid (GIP) sekretin kolesistokinin vagal uyarı ve beta adrenerjik uyarı sonrasında artar.

Alfa hücreleri insülinin tersi şeklinde görev yapan glukagonu üretirler. Karaciğerden glukoneogenezle glukoz üretimini artırarak görevini gerçekleştirir. Glukagon sekresyonu hipoglisemik olaylarla artar hiperglisemik olaylarla baskılanır. Ayrıca plazmada yüksek miktarda amino asit, epinefrin ve vagal stimülasyon glukagon salınımını artırır. Somatostatin ise glukagon salınımını azaltır.

Delta hücreleri somatostatin üretimini gerçekleştirirler. Somatostatinin önceleri sadece hipotalamo-pitüter aks içerisinde yer aldığı ve sadece hipofizde

üretildiği düşünülse de sonraki yapılan çalışmalarda pankreasta da üretildiği görülmüştür. Somatostatin üretimi besinler, gastrointerstinal hormonlar glukagon ve nörotransmitterler ile regüle edilir ve insülin ile inhibe olur. Somatostatin insülin ve glukagonu ve bunun yanında mide pariyetal hücrelerden asit salınımını inhibe eder. Somatostatin, Gastrointestinal sistemdeki tüm besinlerin daha küçük yapıtaşlarına ayrılmasını yavaşlatır.

PP hücreleri ya da F hücreleri ise adacık hücrelerinin en az popülasyona sahip elemanlarıdır (1% 'den daha az). Görevleri pankreatik peptid adı verilen amino asidi salgılamaktır. Tam olarak görevi bilinmese de bu amino asidin görevi gastrointestinal sistemde motiliteyi artırmak, midede asit salgısını artırmak, safra kesesinin kasılmalarını azaltmak olduğu ve ayrıca abdominal yağın birikiminde insülin rezistansında rol aldığı düşünülmektedir.⁽⁴³⁾

2.6 AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit günümüzdeki yaygın inanişaya göre zimojenlerin asiner hücreler içerisinde erken aktive olması nedeniyle hücre hasarına neden olması sonucu başladığı düşünülmektedir. Çalışmalar pankreatit şiddetinin, hücre hasarına yanıt olarak gelişen olaylar tarafından belirlendiğini ortaya koymuştur.⁽⁴⁴⁾

Akut pankreatit lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen sıklığı artan ve tedavisi zor bir hastalıktır. Hastalık hafif ve kendi kendini sınırlayan enflamasyona yol açabileceği gibi; enfekte pankreatik nekroz multi organ yetmezliği gibi çok ağır ve yüksek mortaliteye sahip tablolar ile de ilerleyebilir. Spesifik bir tedavi olmamasına ve son zamanlarda tedavilerde bir gelişme olmamasına rağmen muhtemelen tanı, hasta idaresi ve görüntülemelerdeki gelişmeler sayesinde sonuçlar daha iyiye gitmektedir.

Pankreatite en çok neden olan sebepler safra taşları ve alkol olarak bilinmektedir fakat yeni çalışmalar ışığında pankreatitin patofizyolojisi daha iyi anlaşılmaktadır ve daha farklı sebepleri de ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁾

2.6.1 Akut Pankreatit Şiddetinin Sınıflandırılması

Akut pankreatitin morfolojiye göre sınıflandırılması:

En modern ve günümüzde kullanılan Atlanta sınıflamasına göre morfolojik olarak akut pankreatit ikiye ayrılır.

- 1) Intersitisyel ödematöz pankreatit (İÖP): En sık görülen, nekroza sebep olmayan enflamasyondur. Kontrastlı BT’ de pankreas fokal veya diffüz genişlemiş olarak görülür. Pankreas görünümü genelde homojendir fakat ödem nedeniyle heterojen görünümde de olabilir. Semptomlar genelde ilk haftada düzelir
- 2) Nekrotizan pankreatit (NP): 5-10% kadar akut pankreatitte görülür. Pankreatik (5%), peripankreatik (20%) veya ikisi birlikte (75%) görülebilir. Kontrastlı BT’de pankreatik nekroz pankreasda hipodens alan olarak görünür, peripankreatik nekrozda ise pankreas normal görünür fakat peripankreatik alanda nekroz görünümü mevcuttur. En yüksek mortalite pankreatik nekrozda mevcuttur; peripankreatik nekrozun gidişatı değişken olup, steril kalabilir veya enfekte olabilir, kalıcı olarak devam edebilir ya da zamanla kaybolabilir.

Atlanta Sınıflaması akut pankreatit komplikasyonu olan koleksiyonlar içeriğine ve saptanma zamanına göre ayırır.

- 1) Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu: İlk 4 haftada oluşan intersitisyel ödematöz pankreatit. Sıvı içerisinde solid komponent (nekroz) bulunmaz.
- 2) Psödokist: İntersitisyel ödematöz pankreatit 4 haftadan uzun sürerse görülür. Tomografide yuvarlak veya oval şekilli görünür. Solid içerik olmadan sınırları belirgin koleksiyon olarak görüntülenir
- 3) Akut nekrotik koleksiyon: İlk 4 haftada intersitisyel ödematöz pankreatitte görülen koleksiyondur. Sayıları bir ya da daha fazla olabilir belirgin bir duvarı yoktur solid ve sıvı materyallerden oluşur
- 4) Duvarlı Nekroz (WON: “Walled of Necrosis”): 4 haftadan uzun süren nekrotik pankreatitlerde görülen koleksiyondur. Tamamen duvarları oluşmuş sıvı ve solid komponentler içeren koleksiyonlar olarak görülürler (Tablo 1).

Tablo 1: Atlanta Sınıflaması (morfolojik olarak)⁽¹⁰⁾

< 4 hafta	< 4 hafta
Başlangıçta İÖP	Başlangıçta NP (steril veya enfekte olabilir)
Homojen sıvı dansitesinde koleksiyon	Heterojen sıvı dansitesinden olmayan koleksiyon
Kapsül yok	Kapsül yok
Nekroz yok	Nekrotizan pankreatitle ilişkili sıvı ve nekroz
> 4 hafta	> 4 hafta
Pankreatik Psödokist	Duvarlı Nekroz (WON)
Sınırları belirli, homojen sıvı koleksiyonu	Heterojen sıvı ve sıvı dansitesinde olmayan alanlar
Duvar yapısı izlenen, sıvı dansitesinde alan	Sınırları belli, duvar yapısı izlenen (steril/enfekte)
Başlangıçta İÖP	Başlangıçta NP (intrapankreatik, ekstrapankreatik, her ikisi de)

Akut pankreatitin Atlanta kalsifikasyonuna göre klinik sınıflaması:

Akut pankreatit iki fazda gelişir:

Erken faz: Genelde ilk haftayı kapsar. Tedavi klinik parametrelere ve organ hasarı gelişip gelişmediğine göre değişir. Morfolojik değişikliklerin büyüklüğü akut pankreatitin kliniği ile uyuşmak zorunda değildir

Geç faz: İkinci haftadan sonra başlar haftalar hatta aylar sürebilir. Tanım olarak orta ve ağır pankreatitlerde görülür. Yani bu aşamadaki tedavi klinik ve radyolojik bulgulara göre yapılır.

Sınıflamaya gelecek olursak;

Hafif dereceli akut pankreatit: Organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonlar yoktur. Erken fazda taburcu edilebilir ve ek görüntüleme gerektirmez mortalitesi son derece düşüktür.

Orta dereceli akut pankreatit: Geçici bir veya daha çok organ hasarı veya lokal ve sistemik komplikasyonlar mevcuttur. Kendisi düzelebilir ya da daha uzun süre tedavi gerektirebilir. Hafif dereceli pankreatitlerden daha ölümcül olsa da ağır pankreatitlerden çok daha az ölüm oranı mevcuttur.

Ağır dereceli akut pankreatit: Israrıcı (48 saatten uzun süren) bir veya daha fazla organ hasarı ile seyreder. Ağır pankreatitlerde genelde lokal komplikasyonlar da mevcuttur ve bu komplikasyonlar ilk günlerde gelişmişse mortalite riski 36-50%'ye kadar ulaşmaktadır. Bu hastalarda enfekte nekroz gelişmesi durumunda mortalite çok yüksektir.

Ayrıca bu tanılara ek olarak etkene bağlı sınıflama yapılmış olup (Determinant Based Classification) diğer saydığımız derecelendirmeye ek olarak kritik sınıf oluşturulmuş ve tekrarlayan nekrotik enfeksiyonlar ve organ hasarıyla seyreden grup buraya dahil edilmiştir.^(10,45-48)

2.6.2 AKUT PANKREATİT ETİYOLOJİSİ

Akut pankreatitin en sık sebepleri safra taşları ve alkol bağımlılığıdır. Dünyada pankreatit sıklılığının arttığı görülmektedir. Tıp alanına ulaşımın artması, görüntüleme ve hasta bakımı konusundaki gelişmelere rağmen pankreatit hala önemli derecede mortalite ve morbiditeye sahiptir.⁽⁴⁹⁾

Alkol

Alkol pankreatit vakalarının 25-35%'inden sorumludur. Kronik pankreatit hastalarının yaklaşık olarak 10%'u akut pankreatit atakları geçirir ve bunlar klinik olarak diğer akut pankreatitlerden ayırt edilemez.

Tam olarak patofizyolojisi açıklanamasa da alkolün pankreatik asiner hücrelerden enzimlerinin sentezini artırarak ya da asiner hücrelerin kolesistokoline karşı duyarlılığını artırarak etkisini gösterdiği düşünölmektedir.⁽⁵⁰⁾

Başlarda alkolün sadece kronik pankreatite neden olduğu ve alkolik hastaların akut pankreatit ile kliniğe başvurularında altında kronik bir hastalığının olduğu düşünölmekteydi. Fakat sonrasında yapılan çalışmalar bütün akut alkolik pankreatit hastaların kronik pankreatite dönmediği hatta devam eden alkol alımlarında bile bu dönüşümün olmadığını gösterdi. Bu çalışmalar bazı alkoliklerin kronik pankreatite ilerlemeyen alkol ile tetiklenen pankreatit geçirebileceğini göstermiş oldu. ⁽⁵¹⁾

Safra Taşları

Safra taşları akut pankreatitin 40-70% kadarından sorumludur fakat safra taşı olanların yalnızca 3-7%'sinde pankreatit görülür. Tam olarak mekanizma anlaşılammış olsa da başlatabilecek iki olay vardır. Birincisi safra taşının ampulladan geçerken obstrüksiyon yapması sonucu safranın pankreatik kanala reflü olması; ikincisi taşların ampulladan geçerken takılı kalması veya geçen taşların ampullada ödem oluşturması sonucu ampullanın tıkanmasıdır. Kolesistektomi ve ana safra kanalındaki taşların temizlenmesi tekrarlayan atakları engeller bu da teorileri destekler niteliktedir.

Erkeklerde safra taşına bağlı pankreatit gelişim riski daha fazladır fakat kadınlarda daha fazla görülür çünkü kadınlarda safra taşı bulunma oranı daha yüksektir.⁽⁵²⁾

Küçük safra taşları daha fazla pankreatit riski ile ilişkilidir. Çalışmalarda 5 mm ' den daha küçük safra taşlarının anlamlı olarak daha fazla pankreatite neden olduğu gösterilmiştir.⁽⁵³⁾

Hipertrigliseridemi

Serum trigliserid konsantrasyonlarının 1000 mg/dl'den fazla olması akut pankreatite neden olabilir; daha düşük seviyelerde de akut pankreatit görülebilir. Hipertrigliseridemi 1-14% arasında akut pankreatit vakalarından sorumludur. Primer (genetik) ve sekonder (kazanılmış) lipoprotein metabolizması bozuklukları hipertrigliseridemi ilişkili pankreati yapabilir. Kazanılmış sebepler arasında obezite, diyabet, hipotiroidizm, gebelik ve çeşitli medikasyonlar rol alır (östrojen,tamoksifen,beta blokerler).⁽⁵⁴⁾

Post endoskopik retrograde kolanjiyopankreatografi (ERCP)

Diagnostik ERCP yapılan hastaların 3%'ünde, teröpatik ERCP yapılan hastaların 5%'inde, Oddi sfinkteri manometrik çalışması yapılan hastaların 25%'inde akut pankreatit görülür. Birden fazla operatör, hasta ve prosedür bağımlı faktörler post-ERCP pankreatit riskini artırır. Önemli risk faktörleri; ERCP konusunda deneyimsizlik, Oddi sfinkter disfonksiyonu, zor kanülasyon, ERCP aletinin performansdır.⁽⁵⁵⁾

Pankreatik kanal yaralanması

Künt veya penetran travma pankreasa hasar verebilir fakat pankreasın retroperitoneal konumundan dolayı çok görülmezler. Travma orta veya ağır bir ezilme hasarı olabilir veya vertebra üzerinden pankreasın transseksiyonuna neden olabilecek bir şiddette olabilir. Pankreatik hasar akut kanal açılmasına ve pankreatik assite neden olabilir. İyileşen pankreatik kanallar ana pankreatik kanalda skar ve striktüre neden olabilir bu da tıkaçıcı pankreatite neden olabilir.⁽⁵⁶⁾

Diğer sebepler ise genetik, medikasyonlar,biliyer çamur,biliyer obstrüksiyon(biliyer askariyazis, periampullar divertikül,pankreatik ya da periampullar tümörler,duodenal inflamasyon papiller stenoz gibi), hiperkalsemi, enfeksiyonlar viral (kabakulak,coxsackivirüs, Hepatit B, Varicella, Zoster), Bakteri (mikoplazma, lejyonella,leptospira,salmonella), mantar (aspergillus), parazit (toxoplasma, cryptosporidium,ascaris)),vasküler hastalıklar (vaskülitler), anatomik ve fizyolojik pankreas anomalileri ve idiopatikdir.⁽⁵⁾

2.7 AKUT PANKREATİT PATOGENEZİ

Günümüze kadar akut pankreatiti anlamak için birçok hayvan deneyi modeli oluşturulmuştur. Bu modellerin hiçbiri insanlarda oluşan durumla karşılaştırılabilir değildir; örneğin insanlarda oluşan akut pankreatit vakalarının 75%'i alkol ve safra taşı nedeniyle oluşmaktadır fakat hayvan modellerinin hiçbiri bunların aynısı değildir. Hayvanlarda pankreatit modelleri oluşturmak için kullanılan ajanlar ise “cerulein” ve kolin çıkarılmış ethiyoninli diyetdir.

Başlatan sebepler aynı olmasa da hayvan deneylerinde görülen yapısal ve biyokimyasal değişiklikler sabittir ve insan pankreasında da bu değişiklikler gösterilmiştir. Hatta Klinik ve patolojik bulgular başlatan olaydan bağımsız olarak insan pankreasında benzerdir. Elimizdeki bu veriler pankreatit başladığında pankreatit kaskadındaki olayların başlatan olaydan bağımsız olarak ilerlediğini göstermektedir. Hayvan çalışmalarında ayrıca bu kaskad başladığında tedavi başlanılmazsa başarılı bir şekilde durdurulamayacağı gösterilmiştir. Fakat neden bazı bireylerde yalnızca ödematöz pankreatit gelişirken bazılarında nekrotik form geliştiği anlaşılamamıştır.⁽⁵⁷⁾

Erken Akut Değişiklikler: Daha önce de bahsettiğimiz gibi tripsinojen spontan olarak aktive olur fakat pankreasın da birkaç adet koruyucu mekanizması mevcuttur;

- Birinci savunma mekanizması Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörüdür (PSTI veya SPINK1) direk tripsine bağlanarak 20% oranın inaktive eder
- İkinci savunma mekanizması ise prematür aktive olan tripsinin otolizidir. Bu mekanizması olmayanlarda herediter pankreatit görülür
- Diğer savunma mekanizması ise mezotripsin ve enzim Y olarak tripsini yıkan ve inaktive eden enzimlerdir
- Nonspesifik proteazlar olan alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobulin ise pankreatik intersitisyumda bulunur.

Proteolitik enzimlerin aktivasyonu

Yıkıcı olaylar sonucu tripsin pankreas içerisine salınır. Lizozomal enzimler olan katepsin B ve sindirim enzimleri tripsinojen dahil olmak üzere asiner hücreler içinde düzensiz vakuoller içerisinde yer değiştirirler. Normal vakuollerde bu enzimler Golgi ağında dikkatlice düzenlenir fakat akut pankreatitin erken safalarında katepsin B tripsinojeni asiner vaküollerde aktive ederek tripsine dönüştürür. Sonrasında bu vaküoller yırtılarak aktif tripsin salınır. Ayrıca intrapankreatik tripsin salınımı daha çok tripsin aktivasyonuna ve fosfolipaz kimotripsin ve elastaz gibi birçok pankreatik enzimin salınımına neden olur. Tripsin ayrıca komplement, kalikrein-kinin, koagülasyon ve fibrinoliz gibi başka enzim kaskadlarının başlamasına da neden olur. Pankreas enzimlerinin intrapankreatik salınımı kendi kendini sindirme, enzimlerin kısır döngü şeklinde dokulara zarar vermesine ve daha fazla enzim salınımına neden olur. Yıkım önce pankreas bezine sonra da peripankreatik dokulara yayılır (Tablo 2).
(⁵⁸)

Tablo 2: Pankreatik Enzimler ve Etkileri

ENZİM	AKTİVASYON YOLU	BİYOKİMYASAL ETKİLER	PANKREAS PATOLOJİLERİ
Tripsin	Enterokinaz Otojen Katepsin B	Proteolizis Proenzimlerin aktivasyonu	Ödem Likefaksiyon Nekroz Kanama
Kimotripsin	Tripsin	Proteolizis	Kanama Ödem
Kallikrein	Tripsin	Kinin sistemi aktivasyonu	Ödem
Elastaz	Tripsin	Elastolizis	Kanama
Fosfolipaz	Tripsin	Fosfolipid yıkımı	Nekroz
Lipaz	Safra asitleri	Trigliserit ayrışması	Nekroz

Mikrosirkülasyon hasarı

Pankreatik enzimlerin salınımı asiner hücreler haricinde ayrıca damar endotel ve intersitisyuma zarar verirler. Mikrosirkülasyonda vazokonstriksiyon, kapillar staz, azalmış oksijen hasarı ve progresif iskemi gibi değişiklikler görülür. Bu değişiklikler vasküler geçirgenlik artışına ve bezin şişmesine (ödematöz veya intersitisyel pankreatit) neden olurlar. Vasküler hasar ayrıca lokal mikrosirkülatur hasara neden olarak pankreas hasarını artırır.

Kesin olmamakla birlikte pankreasta iskemi-reperfüzyon hasarının da gerçekleştiği düşünülmektedir. Diğer dokularda olduğu gibi hasarlı dokunun reperfüzyonu serbest radikal salınımına ve enflamatuar hücre salınımına neden olarak

hasarın boyutunu artırmaktadır. Mikrosirkülatuar hasarın önemi agresif sıvı replasmanın akut pankreatit tedavisindeki hasarı küçültmesi ile anlaşılabilir.^(59,60)

Lökosit yönelmesi, sitokin salınımı ve oksidatif stres

Yapılan mikroskopik ve radyonükleid çalışmalarda işaretli lökositlerin akut pankreatitin erken safalarında makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler tarafından pankreas üzerinde invaze edildiklerini göstermiştir.⁽⁶¹⁾ Kompleman sistemin aktivasyonu ve ardından C5a salınımı enflamatuar hücrelerin uyarılmasında önemlidir. C5a aynı zamanda akut pankreatit ve akut pankreatit ilişkili akciğer hasarında da antienflamatuar olarak görev yapmaktadır bu yüzden net olarak etkisi tam anlaşılammıştır.⁽⁶²⁾

Granülosit ve makrofaj aktivasyonu tümör nekroz faktörü, Interlökin 1,6,8, araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler, platelet aktivasyon faktörü, lökotrienler), proteolitik ve lipolitik enzimler ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur bu da endojen antioksidan sistemlerin kapasitesini aşar. Bu maddelerin salınımı ayrıca mikrosirkülasyonu bozarak daha önce açıklandığı gibi pankreatik nekroza yol açar.

Aktive pankreatik enzimler, mikrosirkülasyon bozuklukları, enflamatuar mediatör salınımı pankreatik hasarı hızlı bir şekilde artırır ve nekroza neden olur. Tüm bu olayların bir arada olması tek tek oluşturan faktörlerin bireysel etkilerini tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Pankreatit vakalarının 80%'i yalnızca intersitisyel pankreatit ile ilerlemektedir fakat hangi faktörlerin nekrotizan pankreatite gidişi engellediği tam anlaşılammıştır.

Isı şok proteinleri (HSP), anjiotensin II, substans P, siklooksijenaz 2 pankreatitte rol oynadığı gösterilmiş maddelerdir ve bunlardan yalnızca HSP koruyucu görev üstlenmektedir.⁽⁶³⁾

Sistemik yanıt-Akut enflamasyon ve metabolizma

Yardımcı T hücreleri: Yardımcı T hücreleri ayrıca CD4⁺ hücreler olarak da bilinirler ve özellikle kazanılmış immün sistemde önemli rol oynarlar. İsminden de anlaşılabilceği gibi görevi diğer immün hücrelerin aktivitesine yardımcı olmaktır

bunu sitokinler aracılığıyla yaparlar. Bu hücreler immün cevabın polarize olarak immünolojik tehdide doğru tipte yanıt vermesini sağlarlar (viral, bakteriyal, helmintik, fungotik vs..). B hücreleri antikor sınıf değiştirmesinde, dendritik hücrelerdeki çapraz sunumda, sitotoksik T hücrelerin aktivasyon ve gelişmesinde makrofaj ve nötrofil gibi fagositlerin bakterisidal aktivitesinin artırılmasında yer değiştirilemez bir görev üstlenir.

Olgun yardımcı T hücreleri yüzey proteini olarak CD4 eksprese ederler bu yüzden de isimleri CD4⁺ T hücreleri olarak anılır. Antijen sunan hücreler MHC sınıf II proteinleri üzerinde bir peptid sunduklarında CD4⁺ hücreleri; hücre- hücre arası iletişimlerle ve sitokinlerle bu hücelere sunumda yardımcı olurlar.⁽⁶⁴⁾ Bir çok alt grubu bulunur önemlileri; Th1, Th2, Th17, Th22, Tfh, Treg, ,Treg, Th3 olarak sıralanabilir.

Regülatör T hücreleri: Regülatör T hücreleri (Treg) periferal tolerans gelişimi ve devam ettirilmesi için merkez konumdadırlar. Immün cevabın negatif regülasyonunda(supresyon) baş rol oynarlar. Treg hücreleri CD4⁺ popülasyonun sadece 1-2% kadarını oluştururlar; Antijen sunan hücreler ve efektör T hücrelerinin kontakt inhibisyon ya da direk sitotoksik olarak efektör T hücrelerinin supresyonundan sorumludur.

Treg hücreleri ayrıca CD134, CD27, TGF-beta ve IL-10, IL-35, IL-12 salgırlar. Efektör fonksiyonları hücre temas aracılı hücrel supresyona bağımlıdır.

İndüklenmiş T regülatör hücreleri (iTreg) periferde, retinoik asit ve TGF-beta varlığında antijen hazırlanması sonucu indüklenebilirler.⁽⁶⁵⁾

Sitotoksik T hücreleri: Sitotoksik T hücreleri; çoğu MHC sınıf I için CD8 reseptörleri bulunduran ve ayrıca antijen sunan hücreler (APC) tarafından lenfoid hücrelerde aktive olurlar. Fakat APC öncelikle antijen spesifik olan CD4⁺ T hücreleri ile aktive olmalıdır ancak bundan sonra CD 8+ hücreleri aktive ederek sitotoksik hücreler haline getirebilir. MHC sınıf I hücreler sitoplazmik molekülleri yüzey antijeni olarak sunarlar yani hücre içerisinde çoğalan patojenler bu sunumda yer alır.

Lenfoid hücrelerde aktive edildikten sonra sitotoksik hücreler periferde öldürmek için enfekte hücreleri aramaya başlar. Liziste ilk adım hücre zarındaki sitotoksik hücreler ve T hücresi reseptörü (TCR) spesifik antijen sunan hücreler

arasında immünolojik sinaps ile olur. Bu birleşme TCR/CD8- MHC sınıf I etkileşimi ve birkaç adet T hücresi/hedef hücre adhezyon molekülü etkileşimi ile oluşur. Sitotoksik işlem granül ekzositozu ve FasL ekspresyonu ile olur aynı zamanda sitotoksik T hücreleri IFN-gamma ve TNF salgılayarak mikrobiyal replikasyonu inhibe eder.⁽⁶⁶⁾

Sistemik Enflamatuvar Cevap Sendromu

Enflamatuvar cevap için oluşturulan başlangıçtaki uyarı enflamatuvar süreç tarafından temizlenemezse ya da bu uyarı devam ederse kronik enfeksiyon ya da enflamasyonun başlayan organın ötesinde sistemik çapta bir olaya dönüşür buna sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS) denir. Klinik olarak SIRS 4 kriterin ikisinin pozitif olmasıyla görülür. Bunlar: Ateş ($>38.0^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36.0^{\circ}\text{C}$), taşikardi (>90 atım/dakika), takipne (>20 solunum/dakika), lökositoz ($>12 \times 10^9/\text{L}$) veya lökopeni ($<4 \times 10^9/\text{L}$).

Lokal enflamasyonun SIRS haline gelmesi enflamasyonun teşvik eden her uyarısına bağımlı olduğu düşünülmektedir. SIRS acil servise başvuran hastalarda artmış mortalite ve morbidite sebebidir ve enfeksiyon ağır hastalık ve organ yetmezliği için prediktör olarak düşünülür. SIRS ilerlediği zaman multipl organ disfonksiyon sendromuna (MODS) dönüşür.⁽⁶⁷⁾

Multiple Organ Yetmezlik Sendromu (MODS)

SIRS – MODS dönüşümü hala tam olarak aydınlatılamamıştır. MODS akut bir hastada iki veya daha fazla organ sisteminin yetmezliği olarak tanımlanır. Bu olay dolaşan sitokinlerin vasküler geçirgenliği artırmasıyla başlar, sonrasında enflamatuvar mediyatörler farklı dokulara geçer ve yeni lokal enflamasyon süreçleri başlar ve dokuların görevlerini bozar. Aynı zamanda iskemi reperfüzyon hasarı ve serbest oksijen radikalleri da bu hasara katkıda bulunur. Sitokinlerin endotelial ve platelet aktivasyonu sonucu mikrovasküler tromboz ve sonrasında disemine intravasküler koagülasyon da bu olayda yer almaktadır. Doku hipoksisi da bu olayda anahtar rol oynar; oksijen gereksinimi arttıkça çoklu organ hasarı için daha yüksek risk faktörü oluşur.

Organ disfonksiyonu organın fizyolojik bozukluğunun devam etmesi olarak tanımlanırken organ yetmezliğinde organın görev yapamaması durumu vardır.

MODS içerisinde solunum sistemi genelde ilk olarak çöken sistem olur kapiller kaçaklar enflamatuvar proteinlerin intersistisyel alana geçmesine ve alveollerin bu proteinlerle dolmasına neden olur. Sonrasında tip II alveol hücreler tarafından üretilen surfaktan azalır ve sonunda alveollerin çökmesine sebep olur. Bu pulmoner şant mekanizmasını artırır ve sonrasında akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) meydana gelir.

Sitokinlerin salınımı sonrasında vazodilatasyon meydana gelir ve azalan sistemik vasküler rezistans ile birlikte sıvılar intersistisyel aralığa geçer. Kalbe daha az kan gider bu da taşikardi ve miyokardiyal kasılmayı ve sonuç olarak sistolik volümü artırır. Sonrasında kalp kasında depresyon ve santral venöz basınç artışı da bu olaylarla birlikte gelişir.

Santral sinir sistemi genelde erken dönemde etkilenmez. Etkilendiği durumlarda konfüzyon, ajitasyon, letarji veya koma görülebilir ve MODS içerisinde en uzun süren disfonksiyonlardan biridir.

Hepatik sistem disfonksiyonu ise şok karaciğeri olarak adlandırılan; transaminaz yüksekliği, koagülasyon anomalileri, hiperbilirubinemi ile seyrederek. Bunun sebebi hipoperfüzyon olarak düşünülür ve arkasından karaciğer yetmezliği meydana gelebilir. Karaciğer yetmezliği hiçbir klinik bulgu vermeden başlayabilir.

Gastrointestinal motilite genelde azalır ve bunun sonucunda ileus ve abdominal distansiyon görülür. Kan daha vital organlara gönderildiğinden bu sistem iskemiye daha yatkındır. Bağırsak lümeni birçok bakteri kolonisi içerdiğinden bu bariyerin iskemiye bağlı bozulması da bakteriyel translokasyona ve sistemik enflamasyonun artmasına sebep olur.

Dolaşan enflamatuvar mediyatörler ve azalmış perfüzyon akut böbrek hasarına neden olur. Septik durumlarda ise perfüzyon sabit kalmasına rağmen; enflamatuvar sitokinlerin adezyon moleküllerini ve lökositleri artırması nedeniyle hasar mikrovasküler düzeydedir ve bunun sonucunda kapiller staz oluşur. Akut böbrek hasarı MODS içerisinde mortalitenin en belirgin prediktörüdür. Hastanın hiperkalemisi (>6.5 mmol/L veya >5.5 ve EKG değişiklikleri mevcut), ağır metabolik asidozu (pH <7.1), üremik ensefalopatisi veya perikarditi mevcutsa diyaliz yapılabilir.

En sık görülen hematolojik bozukluklar ise, kemik iliği baskılanması nedeniyle anemi ve çoklu etiyolojik sebeplerden trombositopenidir.

Organ çapraz haberleşmesi dediğimiz sistem ise birçok organ arasında kurulu mekanik ve moleküler sinyalleri mevcut homeostazisin devamından sorumlu sistemdir. Bu sistemde bir organın bozulması diğer organlarda ölümcül etkilerin akut veya kronik olarak ortaya çıkmasına sebep olur. Bu sistemden sorumlu tutulan en çok araştırılan madde serbest oksijen radikalleridir. Sistemlere örnek olarak da kalp-akciğer, kalp-böbrek, böbrek-bağırsak verilebilir.

Katabolizmada artma ve enerji harcanmasında normalin yaklaşık iki katına çıkma mevcuttur. Kritik hastalarda ilk hafta kas erimesi gerçekleşir ve çoklu organ hasarı olanlarda tekli organ hasarına göre daha ciddidir. Sağ kalan kişilerde en az 5 yıl kadar kas güçsüzlüğü ve fiziksel yetersizlik görülebilir. Tamamlayıcı beslenme MODS hastalarının tedavisinde önemli yer yutar. Pre-albumin ve transferin, albümine göre kısa yarılanma ömrüne sahip olduklarından beslenme desteğine cevapta kullanılabilen önemli belirteçlerdir.⁽⁶⁷⁾

Akut pankreatitte organ yetmezliği

Bazı ağır pankreatit hastalarında ateş, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), plevral efüzyon, renal yetmezlik, şok ve miyokardiyal depresyon gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Bu sistemik enflamatuar yanıt muhtemelen salınan pankreatik enzimlerden (fosfolipaz, elastaz, tripsin vb..) ve enflame pankreasdan dolaşıma salınan sitokinlerden (tümör nekroz faktörü, platelet aktivasyon faktörü) nedeniyle gerçekleşir. ⁽⁶⁸⁾

- ARDS; mikrovasküler tromboza sekonder olmasının yanında aktif fosfolipaz A (lesitinaz)'ın surfaktanın ana komponenti olan lesitini sindirmesi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir.
- Miyokardiyal depresyon ve şok, vazoaaktif peptidler ve miyokardiyal depresan faktöre sekonder olduğu düşünülmektedir.
- Akut renal yetmezliğin hipovolemi ve hipotansiyon nedeniyle olduğu açıklanmıştır.
- Metabolik komplikasyonlar; hipokalsemi, hiperlipidemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozudur. Hipokalseminin sebebi multifaktöriyeldir.

Bunlar kalsiyum birikmeleri, hormonal dengesizlikler (paratiroid hormon, kalsitonin glukagon), kalsiyumun serbest yağ asidi albümin komplekslerine bağlanması ve intraselüler kalsiyum translokasyonu gibi sebepleri mevcuttur.

Nekrotizan pankreatitli hastaların yalnızca 50%'sinde organ yetmezliği gelişir ve bu komplikasyon pankreatik nekrozun derecesinden veya nekrozun enfekte olup olmamasından anlaşılabilir.⁽⁶⁹⁾ Bir çalışma makrofaj migrasyon inhibisyon faktörünün ağır akut pankreatit patogeneğinde kritik rol oynadığını belirtmiştir.⁽⁷⁰⁾

Bakteriyel translokasyon

Normal insan bağırsakları sistemik dolaşıma bakteri translokasyonunu engellemek için kompleks bariyer görevi gören immünolojik, bakteriyolojik ve morfolik komponentler oluşturmuştur. Akut pankreatit sırasında bağırsakların bariyer sistemleri bozulur ve bakteriler translokasyon ile lokal ve sistemik enfeksiyona yol açarlar. Bariyerlerin bozulmasında hipovolemi ve pankreatit tarafından indüklenen bağırsaktaki arteriyovenöz şantlar rol oynar.⁽⁷¹⁾

Akut pankreatitte oluşan enfeksiyonlar çoğunlukla enterik organizmalardan gelişir, bu da gastrointestinal sistem kaynaklı olduklarının kanıtıdır. Köpeklerde yapılan araştırmalarda akut pankreatit esnasında bağırsakta bulunan plasmidle işaretlenen *Escherichia coli* kolonileri mezenterik lenf nodlarında ve uzak yerlerde bulunmuştur.⁽⁷²⁾

Akut pankreatit esnasında bakteriyel translokasyon ölümcül olabilir. Ağır pankreatitli hastaların yaklaşık 30%'unda pankreatik veya peripankreatik enfeksiyonlar görülür ve potansiyel olarak çoklu organ hasarına ve sekele neden olur. Bu yüzden bağırsak bariyerlerinin korunması önem teşkil eder. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda en iyi sonuç enteral beslenmeyle sağlanmış olup insanlarda da faydalı olacağı düşünülmektedir.⁽⁷³⁾

Nükleer faktör kappa B (NFkB) aktivasyonu

Çalışmalar tripsinojenin prematür aktivasyonunun sadece asinar hasara yol açtığını göstermiştir; gördüğümüz pankreatik ve ekstrapankreatik (sistemik) enflamasyonun ise NFkB tarafından oluşturulduğunu bildirmektedir.⁽⁷⁴⁾ Kalsinörin - nükleer faktör aktive T hücreleri (NFAT) sinyalleri intraselüler kalsiyum artışı ve Interlökin 6 (IL-6) artışından sorumludur. IL-6 pankreas ilişkili akciğer hasarından sorumlu mediyatördür. Patolojik kalsiyum sinyal sistemi, lizozom ve zimojenlerin yer değiştirmesi, selüler ve ekstra selüler pH değişiklikleri, safra kanalı epitel hücreleri pankreatit patogenezinde rol oynar. Endoplazmik retikulum ve oksidatif stres ve bunlarla birlikte defektif otofajik yollar ve Toll-Like reseptör-4 (TLR-4) diğer önemli rol oynayan sebeplerdir.⁽⁷⁵⁾ Gram negatif bakterilerin hücre duvarı komponenti, lipopolisakkaritler, alkol gibi etkenlerle birlikte pankreatit şiddetini etkileyebilirler.

Patoloji

Akut pankreatitte görülen ilk değişiklikler pankreas intersitisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonudur. Bunun sonucunda intersitisyomda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur. Buna ödematoz pankreatit adı verilir. Olguların çoğu bu şekilde sınırlı kalır. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusu nekrozu eklenince nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Elastaz aktivasyonu sonucu damar harabiyetiyle birlikte hemorajik pankreatit gelişir. Ölü dokular, kan, yağ nekrozları, pankreatik mayii pankreas içerisinde veya çevresinde birikerek psödokistlere neden olur. Nekroz materyali ve pankreatik mayii içeren koleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas apseleri oluşabilir.

Pankreatit sırasında uzak organlarda da pankreatik lipaz artışına bağlı lezyonlar gelişebilir örneğin; subkutan ve intramedüller osseoz, yağ nekrozu veya aseptik epifizyel nekroz olabilir.

Akut ödematöz pankreatit: Makroskopisinde pankreas büyük çevresi beyaz, gri renkte ve sert yağ nekrozu alanları içerir. Ödematoz pankreatitte yağ nekrozu fazla olmaz ve çoğu zaman mikroskobik düzeydedir. Mikroskopisinde pankreatik lobüller

cam görünümündedir ve içlerinde polimorfonükleer lökosit başta olmak üzere inflamatuvar hücreler bulunur. Enzim depolayan zimojen granüllerin membranları sağlamdır dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatik dilatasyon olabilir.

Akut nekrotizan pankreatit: Makroskopisinde büyük ve şişmiş bir gland görünümü mevcuttur. Retroperitoneal alan, mide duodenum kolon gibi komşu organlarda ödem görülür. Üst karın bölgesinde yağ nekrozları saptanır. Pankreas ve çevresinde kirli kahverengi-siyah sıvı bulunabilir. Eğer şiddetli seyrediyorsa kolon mezosu ve dalak pedikülünde kanamalar görülebilir.

Yer yer nekrotik alanlar görülebileceği gibi; pankreasın tümünde de nekroz görülebilir. Nekrotizan pankreatitlerde görülen ortak bir bulgu asini lobüllerinin çevresinde kapiller arteriol ve venüllerin tıkanmasıdır. Özellikle prelobüler damar tıkanması, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının çevresinde ödemli ve mononükleer hücre infiltrasyon alanları da görülebilir.^(76,77)

2.8 AKUT PANKREATİTTE KLİNİK BULGULAR

Akut pankreatit önemli derecede mortalite ve morbitideye sebep olan pankreasın enflamatuvar bir hastalığıdır. Akut pankreatit tanısı sayacağımız üç kriterden ikisinin olması durumunda konabilir; bunlar: tipik karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz konsantrasyonunun normal limitinin 3 katından fazla artması ve görüntülemelerde akut pankreatit bulgusu olmasıdır. Çoğu akut pankreatit hastası akut olarak gelişen ısrarcı ağır epigastrik ağrı ile başvurur. Bazı hastalarda ağrı sağ üst kadranda olabilir; nadiren de sol tarafta görülebilir.^(78,79)

Safra taşına bağlı pankreatitlerde ağrı yeri iyi lokalize edilir ve ağrının başlangıcı anidir yaklaşık 10-20 dakika sonrasında maksimum şiddetine ulaşır. Buna karşılık metabolik nedenlerle ya da alkole bağlı pankreatitlerde ağrının başlangıcı daha az anidir ve ağrı daha az lokalizedir. Pankreatitlerin yaklaşık 50%'sinde ağrı sırta vurur. Ağrı birkaç saat veya birkaç gün sürebilir ve ayağa kalkmakla ya da öne eğilmekle azalır. ⁽⁸⁰⁾

Hastaların yaklaşık 90% kadarında bulantı ve kusma eşlik eder ve birkaç saat devam eder.⁽¹⁴⁾

Ağır pankreatit hastalarında pankreatit, plevral efüzyonlar veya akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) sekonder olarak diyafragmatik enflamasyona bağlı olarak dispne gelişebilir. Yaklaşık 5-10% ağır akut pankreatit hastasında ağrısız hastalık ve açıklanamayan hipotansiyon görülebilir (örneğin postoperatif ve kritik hastalar, diyaliz hastaları, organofosfat zehirlenmeleri ve Lejyoner hastalığı).⁽⁸¹⁻⁸³⁾

2.8.1 Fizik Muayene Bulguları

Fizik bulgular pankreatitin ağırlığına göre değişkenlik gösterir. Hafif şiddetteki akut pankreatit hastalarının muayenesinde epigastrik bölgede minimal ağrı görülürken; ağır pankreatit hastalarında epigastrik bölge başta olmak üzere tüm batında yaygın bir hassasiyet mevcut olabilir.

Hastalarda enflamasyona sekonder gelişen ileusa bağlı abdominal distansiyon ve hipoaktif bağırsak sesleri gelişebilir.

Hastalarda koledokolitiazis veya pankreas başındaki ödeme bağlı obstrüktif sarılıktan dolayı skleralarda ikterik görünüm olabilir.

Ağır pankreatit hastalarında ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon gelişebilir. Yaklaşık hastaların 3% kadarında periumblikal bölgede (Cullen's işareti) ya da yanlarda (Grey Turner işareti) ekimotik lezyonlar oluşur.⁽⁸⁴⁾ Bu bulgular spesifik olmasa da pankreatik nekroz içerisinde retroperitoneal kanama göstergesidir.⁽⁸⁵⁾

Nadiren bazı vakalarda subkütan nodüler yağ nekrozu ya da pannikülit gelişebilir. Bu lezyonlar genelde ekstremitelerin distalinde görülen hassas kırmızı nodüllerdir fakat diğer bölgelerde de görülebilir.⁽⁸⁶⁾

Pankreatit etiyojisi çok geniş olduğundan daha önce de bahsettiğimiz gibi farklı etiyojilerden olan pankreatitlerde farklı bulgular görülebilir. Örneğin alkolik pankreatitlerde hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitlerde ksantoma, kabakulağa bağlı pankreatitlerde parotid bezlerinde şişme görülebilir.

2.8.2 Laboratuvar Bulguları

Pankreatik enzim ve ürünler: Akut pankreatitin erken aşamalarında sentez sekresyon dengesi bozulur; sentez devam ederken, sekresyon bloke olur. Sonuç olarak asiner hücrelerdeki enzimler bazolateral membrandan geçerek intersitisyel alana ve sonra da sistemik dolaşıma geçerler.

Serum amilazı: Serum amilazı akut pankreatitin başlangıcından itibaren 6-12 saatte yükselir. Amilazın 10 saat gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır ve komplike olmayan ataklarda 3-5 gün arasında normale döner. Hatta bazı durumlarda 24 saatte normale döner bu durumda bazı pankreatit hastalarında ölçüm zamanında normal olarak saptanabilir.^(87,88)

Serum amilazındaki üç kata varan yükselme ;yaklaşık 20% kadar alkolik pankreatit hastasında parankimin amilaz üretememesi nedeniyle ve hiperlipidemik pankreatit hastalarının 50% kadarında trigliseritlerin amilaz tahlilini etkilemesi nedeniyle görülmez.⁽⁸⁹⁾

Serum amilazındaki yükselme sadece akut pankreatite özgü değildir ve birçok başka durumlarda da görülebilir.

❖ Pankreatik formun baskın oldukları:

- Akut veya kronik pankreatit
- Post-ERCP
- Psödokist
- Pankreatik assit
- Akut kolesistit
- İntestinal hastalıklar (travma, cerrahi, radyasyon, pankreas taşları, obstrüksiyon, enfarkt)

❖ Tükrük bezi amilazının baskın olduğu:

- Amilaz üreten malignite
- Fallopi tüpü hastalıkları (rüptüre ektopik gebelik, salpenjit)

❖ Makroamilazemi:

- Makroamilazemi

❖ Tükrük bezi ya da pankreatit kaynaklı amilazın yüksek olduğu durumlar:

- Asidoz ya da ketoz

- Renal yetmezlik
- Alkol kullanımı
- Anoreksia nervosa /bulemi
- Siroz

Serum lipazı: Serum lipazının akut pankreatit için sensitivitesi 82-100% civarındadır. Serum lipazı akut pankreatit semptomları başladıktan 8 saat sonra artar 24. saatte pik yapar ve 8-14 gün içerisinde normale döner.⁽⁹⁰⁾

Lipaz yükselişi amilaz yükselişine göre daha erken olur ve yüksekliği daha uzun sürer bu yüzden özellikle ağrısı 24 saatte uzun süren hastalarda önemlidir. Serum lipazı özellikle alkolik pankreatit hastalarında amilaza göre daha sensitiftir.

Buna rağmen nonspesifik lipaz yükselmeleri de mevcuttur.

Örnekler:

- ❖ Renal yetmezlik
- ❖ Akut kolesistit
- ❖ Bağırsak obstrüksiyonu veya enfarktı
- ❖ Duodenal ülserler
- ❖ Pankreatik kalküller
- ❖ Pankreatik tümörler
- ❖ Tip 2 Diyabet hastaları
- ❖ Diyabetik ketoasidoz
- ❖ HIV enfeksiyonu
- ❖ Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu
- ❖ Makrolipazemi
- ❖ Post- ERCP /travma
- ❖ Sarkoidoz
- ❖ Çölyak hastalığı
- ❖ Enflamatuar bağırsak hastalığı
- ❖ İdiopatik
- ❖ Bazı ilaçlar⁽⁸⁷⁾

Diğer enzimler ve ürünler: Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), tripsinojenden ayrılarak aktif tripsini üreten 5 amino asitlik peptid, akut pankreatitte yükselir. Tripsin aktivasyonu akut pankreatit patogenezinde erken evrelerde rol aldığından TAP erken akut pankreatit tanısında ve ağır pankreatiti belirlenmesinde prediktör olarak kullanılabilir. Üriner ve serum tripsinojen-2 seviyeleri erken akut pankreatitte arttığı gösterilmiştir fakat ek çalışmalar bu molekülün rolünün belirlenmesi için gereklidir.⁽⁹¹⁾

İmmün aktivasyon markerları: Serum markerları akut pankreatit tanısında tamamen marker olarak kullanılamaz fakat nekroz varlığını gösterebildiklerinden hastalığın potansiyel veya gerçek ağırlığını saptamada kullanılabilirler.

Lökosit migrasyonu ve aktivasyonu lokal ve sistemik komplikasyonlar için ana belirleyici faktör olabilir. Aktive olduklarında monosit ve makrofajlar IL-1, IL-8 ve tümör nekroz faktörünün de içinde bulunduğu birçok sitokin salarlar. Bu mediyatörler CRP gibi akut faz reaktanlarının salınımını artırır. Bu da aslında IL-6 ve IL-8'in CRP'ye göre daha erken saptanan indikatörler olduğunu gösterir. IL-6 ve IL-8 ilk 24 saatte CRP'den daha hızlı yükselirken 3. günde CRP her ikisini de geçer.⁽⁹²⁾ CRP seviyesinin 48. saatte 150 mg/L üzerinde olması ağır pankreatit ile ilişkilendirilmiştir.

Diğer laboratuvar bulguları: Pankreatit hastalarında görülen diğer bulgular ise; lökositoz, intravasküler sıvıların üçüncü boşluğa kaybindan dolayı hemokonsantrasyon ve hematokritte artmadır. Metabolik bozukluklara bakacak olursak yükselmiş kan üre azotu (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi, hipoglisemi olabilir.

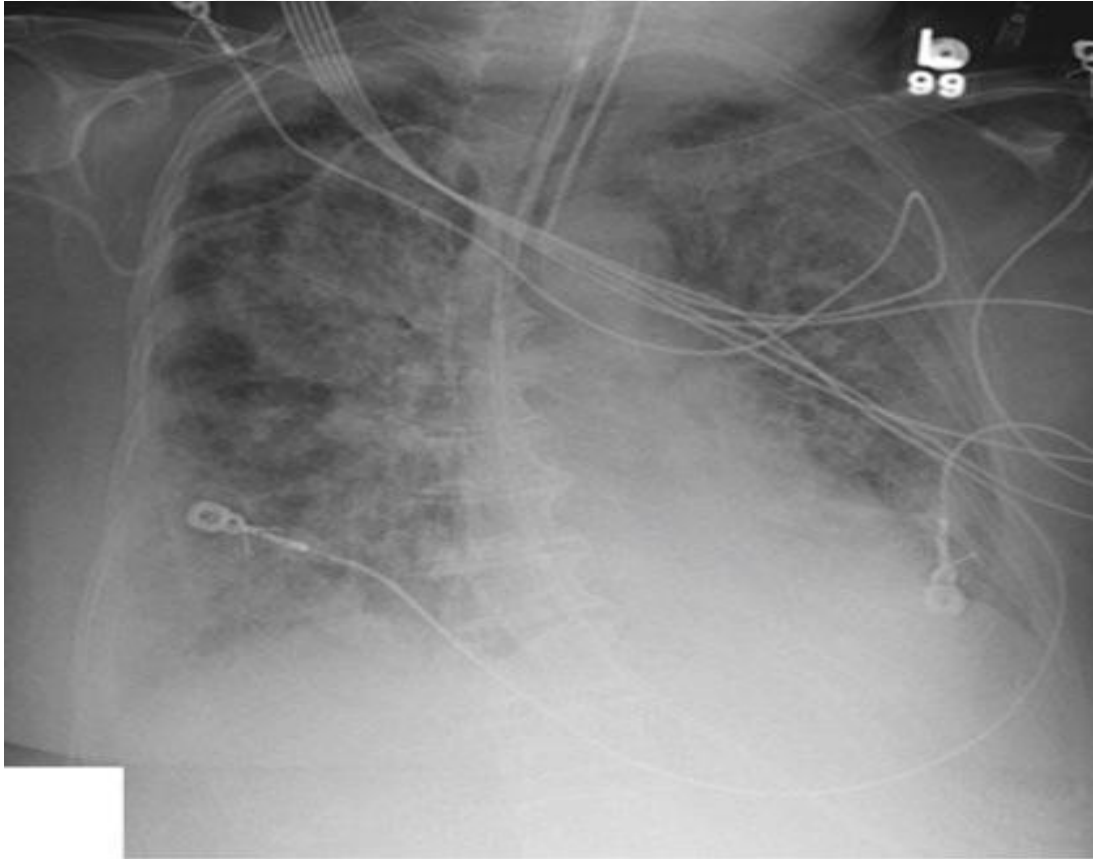
2.8.3 Görüntüleme Yöntemleri

- Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilen görüntüleme yöntemleridir.
- Kontrastlı BT mevcut koşullarda akut pankreatit şüphesi olan hastalar için altın standarttır. Bu modalitenin rolü; klinik tanıyı desteklemek ya dışlamak, sebebini anlamak, ağırlığı hakkında fikir elde etmek, komplikasyonları görmek, tedavi için rehber oluşturmaktır. Klinik gidişatı değerlendirmek için kullanışlıdır.

- MRG ise gebelerde ve iyodin allerjisi olan bireylerde kullanmak için elverişlidir.
- Ultrasonografi (USG) ise safra kesesi ve safra kanallarındaki taşların değerlendirilmesi için ucuz ve güvenilir bir modalitedir.

Akciğer Grafisi

- Plevral efüzyon (özellikle sol tarafta daha yoğun olmak üzere)
- Bazal pulmoner atelaktazi
- Diyaframda yükselme
- Progresif difüz bilateral hava boşluğu hastalığı (ARDS) (Şekil 5)



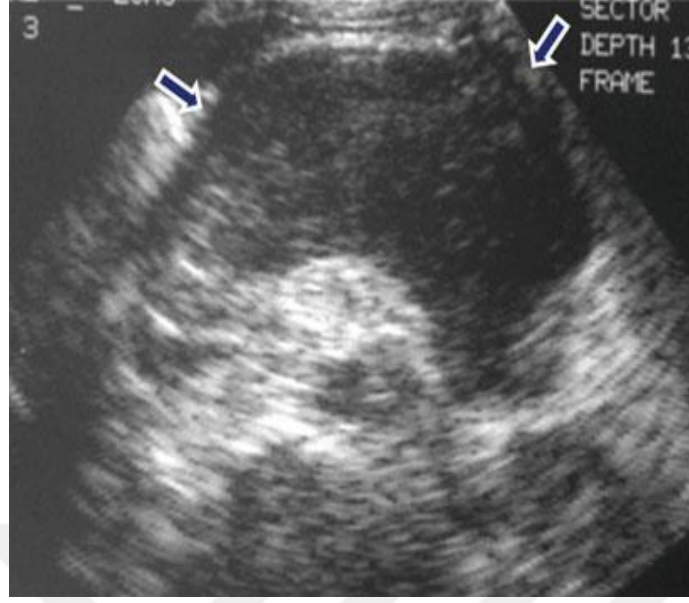
Şekil 5: Ağır akut pankreatitli hastada ARDS görüntüsü⁽⁹³⁾

Abdominal Grafi

- Duodenal ileus
- Lokalize abdominal ileus (sentinel lup)
- Gazsız abdomen
- Kolon cut-off bulgusu (splenik fleksura distalinde kolon gaz duraklaması; inen kolonda ekstrapankreatik enflamasyon sonucu fonksiyonel spasm nedeniyle oluşur)
- Pankreas konumuna uyan bölgede anormal hava kabarcıkları (enfekte nekroz ya da pankreatik apse bulgusudur)
- Gastrointestinal trakt üzerinde kitle efekti (intra veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları nedeniyle)

Ultrason

- Normal veya genişlemiş pankreas
- Pankreas parenkim ekojenitesinde azalma ya da artma
- Normal veya bozulmuş pankreas marjini
- Intra ve/veya peripankreatik sıvı koleksiyonları
- Safra taşları ve/veya koledokolitiazis
- Ultrasonun abdominal gaz (ileus) veya hasta obezitesi nedeniyle ciddi limitasyonları mevcuttur.
- Ultrasonun ekstrapankreatik enflamasyon ve/veya pankreatik nekrozun boyutunu belirlemede kapasitesi sınırlıdır.⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ (Şekil 6)



Şekil 6: Biliyer pankreatit hastasında genişlemiş pankreas ve azalmış ekojenite görülmekte olup posteriora ise gölgelenme artışı görülmektedir görüntüler pankeatik nekroz ile uyumludur. (93)

Bilgisayarlı Tomografi

Tomografi akut pankreatit tanısı ve hastalığın ağırlığı konusunda fikir sahibi olmak amacıyla morfolojik değişiklikleri gösterir. Tomografi çekimi için optimal zamanlama hala tartışma konusudur ve semptomlar başlar başlamaz çekilmesi pankreatitin ağırlığının tam olarak gösterilememesi ve gözden kaçması için bir sebeptir. Tam tersine semptomların başlamasından sonraki 5. günde çekilen tomografide normal pankreas görülmesi veya sadece orta derecede enflamatuvar değişiklikler görülmesi neredeyse ağır pankreatit tanısının konulmasını engeller.(97)

Genelde klinik olarak hafif derecede pankreatit olan ve tedavi ile düzelmeye gösteren hastalarda BT gerekmez. BT ağır pankreatit olarak değerlendirilen hastalarda ideal olarak hastalığın genişliğini tam olarak göstermesi için 72. saatte çekilmelidir.

BT ani başlayan ateş, hematokritte düşme veya sepsis gelişmesi gibi durumlarda tekrarlanmalıdır. Aynı zamanda çekilen bu görüntüleme hastaya drenaj kateter konulması için veya kateter yerleştirilen hastalarda tedavinin başarısını değerlendirmek için kullanılabilir.

40 yaşın üstünde ilk pankreatit atağıyla gelen ve bunu açıklayabilecek bir etiyojisi bulunmayan hastalarda pankreas neoplazmlarını ekarte edebilmek için BT çekilmelidir.

Bu görüntülemenin dezavantajları olarak radyasyon içermesi iyodinize kontrast materyali içermesi; (özellikle böbrek yetmezliği ve allerjisi olan hastalarda) safra kesesi ve biliyer taşlarını görüntülemeye orta derecede sensitif olması sayılabilir. Bu sayılan dezavantajlar MRG çekimi ile giderilebilir hatta kontrastsız MRG çekiminin erken pankreatit prognoz ve ağırlığını belirlemede BT çekiminden daha güvenilir olduğu gösterildiğinden klinik değerlendirme için de daha iyidir.⁽⁹⁵⁾

Bulgular:

Akut intersitisyel pankreatit:

- Homojen ya da heterojen pankreatik parankim görüntüsü
- Normal ya da pankreatit şiddetine bağlı olarak orta ve ağır periparenkimal inflamatuvar değişiklikler
- Değişken miktarda peripankreatik sıvı
- Retroperitoneal fasyada kalınlaşma

Nekrotizan pankreatit:

- Fokal veya difüz olarak pankreatik kontrastlanmada azalma
- Parenkimal nekroz 3 kategoriye ayrılmıştır
 - i) <30% gland nekrozu
 - ii) 30-50% arasında gland nekrozu
 - iii) >50% gland nekrozu
- Pankreas parankiminde hava olması enfekte nekroz göstergesidir

Yalnız peripankreatik nekroz

- Kontrastlanmayan heterojen peripankreatik alanlar
- Genelde retroperitonda ve omental bursa üzerinde görülür
- Likefiye olmamış elemanlar içerir

Pankreatik ve peripankreatik nekroz

- Yukarıda tanımlanan bulguların birleşimi (Şekil 7)

Duvarla çevrili nekroz (WON)

- İyi sınırlı enflamatuvar duvar oluşturan matür, kapsüle olmuş pankreatik ve/veya peripankreatik nekroz.
- Heterojen intrapancreatik ve/veya ekstrapancreatik sıvı ve likefiye olmamış lokulasyonlar
- İyi sınırlı kapsüle duvar
- Bu koleksiyonlar içerisindeki hava enfeksiyon göstergesidir

Pancreatik kanal nekrozu

- Pancreatik boyun ve kuyruk arasındaki nekrozdur
- Pancreatik kanal bozulmasıyla birlikte dir
- Nekrotizan pancreatit alt tipidir
- Israrcı orta-gland koleksiyonları
- Endoskopik veya perkütanöz drenaja kötü yanıt
- Çoğu vaka kesin tedavi olarak distal pancreatektomi gerektirir
- Ana pancreatik kanalın bozulması ile giden pancreas baş ve kuyruk arasındaki pancreatik koleksiyonlar⁽⁹⁷⁾



Şekil 7: Yalnızca peripankreatik nekrozla seyreden akut nekrotizan pankreatit. Koronal kesitte kısa beyaz çizgiler ödematöz ve kontrast tutulumu gösteren pankreası; siyah oklar akut nekrotizan koleksiyonları göstermektedir⁽⁹⁴⁾

Manyetik rezonans görüntüleme

Modern teknolojiler sayesinde abdominal MRG için de T1-ve T2 ağırlıklı bunun yanında yağ baskılaması olarak veya olmadan ve gadolinum sonrası T1-ağırlıklı sekanslarla çekim yapılabilmektedir. MR kolanjiyopankretografi artık abdominal incelemede duktal obstrüksiyonu, dilatasyonu ya da biliyer yolları göstermek ve pankreas hastalığının tüm genişliğini göstermek için eklenmektedir. Safra kesesi taşına bağlı akut pankreatit artışı nedeniyle MRCP başlangıç tanısal aracı olarak kullanılması da yararlı olacaktır.

MRG akut pankreatitte en ufak peripankreatik değişikliklere bile sensitiftir. BT'de normal olan 15-30% akut pankreatit hastasında MRG'de değişiklikler mevcuttur. Bu nedenle akut pankreatitten şüphelenilen fakat BT de negatif olan hastalarda önemli bir görüntülemedir.⁽⁹⁸⁾

BT günümüzde öncelikli metot olarak kullanılmaktadır çünkü yaygın olarak bulunabilmektedir, hızlı tarama zamanlarına sahiptir ve uzmanlar tarafından daha rahat okunabilmektedir. Şu anda BT pankreatit düşünülen hastalarda başvuru olan ilk metot olsa da yukarıda sayılan sebeplerden dolayı MRG daha avantajlıdır.

Bulgular:

İntersitisyel pankreatit:

- Diffüz veya fokal genişlemiş pankreas
- Pankreas sınırları net değildir
- T1 ağırlıklı kesitlerde karaciğere göre; normal veya hipointens T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünüm
- Dikiş benzeri, interlobüler, hiperintens yapılar (interlobüler septal enflamasyon)
- Peripankreatik ve/veya pankreatik ödem veya sıvı koleksiyonları

Pankreatik Nekroz:

- Fokal pankreatik kontrastlı görüntülemelerde nekroz noktalı, parçalı bir biçimde kontrastlanmayan pankreatik parenkim olarak görünür
- Kontrastlı görüntülemelerde diffüz pankreatik nekroz kontrastlanmayan pankreatik parankim olarak görünür

Enfekte pankreatik nekroz:

- Düşük sinyal yoğunluğuyla ilişkili sinyal olmayan alanlar ile birlikte kontrastlanmayan fokal ya da diffüz pankreatik segmentler olarak görülür (pankreatik parankimde hava kesecikleri olarak görünür)

Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik Ultrasonografi (EUS) pankreasa yakın bir şekilde konumlandırılabilirdiğinden pankreatik kanal ve parankimi ve bunun yanında ekstra hepatic biliyer sistemi yüksek çözünürlükte gösterdiğinden değerli bir görüntülemedir. Diğer görüntüleme araçlarında atipik görüntüler saptanan hastalarda biyopsi imkânı da sunduğundan yer değiştirilemez bir teknik olarak akut pankreatit görüntülemesinde yerini almıştır.

Monitorize anestezi takibi, deneyimli endoskopist gereksinimi ve görüntüleyen kişilerin farklı değerlendirmeleri bu görüntülemenin dezavantajlarıdır.

“American College of Radiology” (ACA) uygunluk kriterlerine göre EUS’un akut pankreatitli hasta değerlendirilmesindeki primer rolü; koledokta taş varlığını doğrulamak/saptamak, koledoktan taş çıkarılması işleminden sonra görüntüleme ve anatomik anomalileri saptayarak akut pankreatit sebebinin saptanmasıdır. Bununla beraber EUS kanser, mikrolitiazis ve kronik pankreatit saptanmasına olanak verdiği için kullanılması önerilmektedir.⁽⁹⁵⁾

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

- Erken ERCP sadece akut pankreatite akut kolanjitin eşlik ettiği olgularda yapılmalıdır.
- Orta dereceli ve kolanjit olmadan seyreden pankreatitlerde ERCP endikasyonu yoktur
- SIRS ile birlikte seyreden ağır biliyer pankreatit vakalarında akut kolanjit ve akut pankreatit ayırımı yapmak zor olabilir. Bu hastalardaki tüm çaba hastayı ERCP’ye yönlendirmeden önce biliyer obstrüksiyonu MRCP ve EUS gibi tanı araçları ile ortaya koymak olmalıdır.⁽⁹⁹⁾

Prognozun belirlenmesi

Akut pankreatitlerin tümüne bakıldığında mortalite oranı 5% kadar olsa da ağır pankreatitlerde bu oran ve hastanede yatış süresi çok daha yüksektir.⁽⁵⁾ Hastalığın şiddetinin belirlenmesi ile mortalite ve morbiditesi yüksek olan hastalar saptanır; bu sayede erken triyaj ile yoğun bakım ünitesine hastaların sevki ve hastalar için gerekli müdahalenin erken başlanması sağlanabilir.

Klinik, laboratuvar, radyolojik risk faktörleri, serum markerları ve birçok hastalık ağırlık hesaplama sistemleri ile akut pankreatit ağırlığı hesaplanmaya çalışılmıştır. Bu testlerin bazıları hasta girişinde yapılabileceği gibi bazıları 48 ve 72. saatlerde yapılabilmektedir. Fakat bu testlerin spesifivitesi düşüktür ve ağır akut pankreatitin de düşük oranlarda görülmesi de buna eklenince sonuçlar pozitif prediktif değerinin düşük olmasına neden olmaktadır.⁽¹⁰⁰⁾ Gelecek prediktif modellerin ek faktörleri (biyomarker, genetik polimorfizm, mutasyonlar, proteomik ve metabolik paternleri) ve analiz metotlarını içermesi gerekmektedir.

Atlanta sınıflaması hastalığın derecesinin belirlenmesinde daha önce de bahsettiğimiz gibi büyük önem teşkil etmektedir.

2.8.4 Klinik Belirteçler

Yaş: Birçok çalışmada daha yaşlıların kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiş olsa da bu yaşın tam olarak tanımı yapılmamış ve çalışmalarda 55 ile 75 arasında değişiklik göstermiştir. Geniş çapta yapılan çalışmalardan biri göstermiştir ki 75 yaşın üstündeki hastalar ilk iki hafta içerisinde normal hastalara göre 15 kat; ilk 91 gün içerisinde ise 22 kat daha yüksek ölüm oranları mevcuttur.⁽¹⁰¹⁾

Cinsiyet: Hastaların cinsiyeti çalışmalarda anlamlı bir prediktör olarak saptanmamıştır.

Alkol: Alkol pankreatite sebep olmakta ve bunun yanında artmış oranda pankreatik nekroz ve entübasyon gerekliliğine de sebep olmaktadır.⁽¹⁰¹⁾

Semptomların ortaya çıkışından itibaren kısa sürede hastane başvurusunda bulunanlar ve muayenede hassasiyet defans rebound mevcut olan hastalarda pankreatit ciddiyetinin arttığı bulunmuştur.⁽¹⁰²⁾

Obezite: Birçok çalışmada obezitenin (BMI >30) ağır pankreatit için risk faktörü olduğunu bulmuştur.

Organ yetmezliği: Erken ve ısrarcı organ yetmezliği uzun süreli yatış ve yükselmiş mortalite endikatörüdür. Bir çalışmada yatıştan itibaren 72. saate kadar olan organ yetmezliklerinin geniş pankreatit nekroz ve 42%'lere varan mortalite ile birlikte seyrettiği saptanmıştır.⁽¹⁰³⁾ Buna karşın 48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği 1,4% kadar düşük bir mortalite ile seyretmiştir. İsrarcı organ yetmezliği ağır pankreatit belirlenmesi için güvenilir bir kriter olarak kabul edilmiştir. Bir çalışma kan üre nitrojeninin (BUN) 48 saatten sonrasında ısrarcı organ yetmezliği için; prokalsitoninin ise enfekte pankreatik nekroz için prediktör olduğunu saptamıştır. Fakat gelişinden itibaren ilk 48 saatte ısrarcı organ yetmezliğini saptamak için bir prediktör bulunamamıştır.⁽¹⁰⁴⁾

Hemokonsantrasyon: Akut pankreatit seyri sırasında yoğun miktarda üçüncü boşluğa kayıp olur bu da hemokonsantrasyona ve hematokrit değerlerinin yükselmesine sebep olur. Yüksek hematokrit değerleri ağır pankreatit için prediktör

olabileceği düşünülmektedir. Tam bir konsensüs oluşmamasının sebebi kliniklerde kullanılan yükseklik değerlerinin farklı olması olabilmektedir. Bunun yanında başvuru anında düşük veya normal hematokrit değerleri daha hafif seyreden pankreatitlerle ilişkilendirilmiştir.

C-reaktif protein (CRP): CRP interlökin-1 ve interlökin-6 ya cevap olarak karaciğerden üretilen akut faz reaktanlarından biridir. 48. saatte 150 mg/L ve üzerinde değerleri ağır pankreatit için pozitif prediktif değeri , 86 ve aşağısındaki değerler ise negatif prediktif değeri mevcuttur.⁽¹⁰⁵⁾

Kan üre nitrojeni (BUN): Başvuru anında 20 mg/dL üzerindeki değerler altındaki değerlere oranla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Aynı zamanda 24 saat içerisinde BUN değerindeki yükselmeler daha yüksek ölüm riskine sahiptir.

2.8.5 Skorlama Sistemleri

Çoğu skorlama sistemi tamamlanması için 48 saat gerektirir, yalnızca bir kez kullanılabilir ve yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip değildir. Buna ek olarak bazı sistemler yalnızca spesifik komplikasyonlara odaklanırlar veya invaziftirler (Leeds diyagnostik peritoneal lavaj). Bu sebeplerden dolayı çoğu günlük rutinde kullanılmaz.

Ranson kriterleri:

Ranson kriterleri skorlama sistemleri ağır akut pankreatit skorlamasında en erken kullanılmaya başlanan sistemlerden biridir . 11 parametreden oluşur bunlardan beşi hasta gelişinde, 6 tanesi ise 48 saat içerisinde değerlendirilir. Buna göre üçten düşük puan alanlar arasında mortalite 0-3 % , 3-6 arasında alanlarda mortalite 11-15% , 6'dan yüksek puan alanlarda ise mortalite 40% olarak ölçülmektedir. Bu değerlerin bilinmesine rağmen Ranson kriterlerinin pankreatit ciddiyeti için zayıf prediktif değeri mevcuttur.⁽¹⁵⁾ (Tablo 3)

Tablo 3: Ranson kriterleri⁽¹⁴⁾

Başvuru anında		48. saatte	
Yaş	>55	HTC'de düşme	>10%
Lökosit	>16000/mm ³	BUN'da artış	>5 mg/dL
Glukoz	>200 mg/dL	Ca	<8 mg/dL
LDH	>350 U/L	PaO ₂	<60 mmHg
SGOT	>250 U/L	Baz defisiti	>4 mEq/L
		Sıvı açığı	>6 L

APACHE II skorumlama sistemi:

İlk olarak yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir.

12 adet fizyolojik ölçüm ve bunlara ek olarak yaş ve kronik hastalığı da ekstra puanlayan sistemdir. Muhtemelen kullanılan en geniş kapsamlı skorumlama sistemidir. Ağır akut pankreatit için yüksek negatif prediktif oranına ve ortalama oranda pozitif prediktif oranına sahiptir ve günlük hesaplanabilir. İlk 48 saatte azalan değerler hafif akut pankreatit atağına; yükselen değerler ise ağır pankreatit atağına işaret eder. Sekizden küçük skorlar yaklaşık 4% kadar, sekizden büyük skorlar ise yaklaşık 11-18% kadar mortalite gösterir.⁽¹⁴⁾

3 ayrı puanlamayı içerir. APACHE II skoru A + B + C

A) Total Akut Fizyolojik skor (tablo APACHE II)

B) Yaş skoru

- a. <44 = 0
- b. 45-54 = 2
- c. 55-64 = 3
- d. 65-74 = 5
- e. >75 = 6

C) Kronik Sağlık Skoru (organ yetmezliği veya immun yetmezlik değerlendirilmesi)

- a. Nonoperatif veya acil postoperatif hastalarda; + 5

b. Elektif postoperatif hastalarda; +2⁽¹⁰⁶⁾

Karaciğer için: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ve portal hipertansiyon, üst gastrointestinal kanamalı portal hipertansiyon, hepatik ensefalopati veya koma

Kardiyovasküler: Anjinaya sebep olan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren Sınıf IV kalp yetmezliği

Solunum: Kanıtlanmış Ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik restriktif, obstrüktif veya vasküler hastalıklar (merdiven çıkma, ev işi, vs)

Renal: Kronik diyaliz uygulaması

İmmün yetmezlik: İmmunosüpresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamandır yüksek doz steroid kullanımı; enfeksiyona direnci azaltan ilerlemiş lösemi, lenfoma veya AIDS.

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS) skoru:

Daha önce de bahsettiğimiz gibi SIRS yükselmiş mortalite ile ilişkilidir. Sistemik enflamatuvar cevap sendromunu baz alan bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Başlangıç çalışmaları bu sistemin güvenilir olarak pankreatitin ağırlığını tahmin edebileceğini ve yatak başında kolayca yapılabilmesinin de avantaj olacağını göstermiştir.⁽¹⁰⁷⁾ Yapılan çalışmalarda da hastaneye başvuruda 3 ya da 4 adet SIRS kriterine sahip hastaların daha ağır pankreatit geçirdiğini ortaya koymuştur.⁽¹⁰⁸⁾

Tablo 4: SIRS skoru ⁽¹⁰⁸⁾

İki veya daha fazlası mevcutsa
Ateş >38.3° C veya <36.0° C
Kalp hızı >90 atış / dakika
Solunum hızı >20 /dakika veya PaCO ₂ <32 mmHg
WBC sayısı >12000 hücre/mm ³ , <4000 hücre/mm ³ veya >10% immatür (band) formasyonu

BISAP skorlaması:

BISAP skorlamasına göre ilk 24 saatteki bu bulguların her biri için hasta 1 puan alır; BUN>25 mg/dL, bozulmuş mental durum, SIRS puanlamasındaki her bir bulgu, yaş >60, plevral efüzyon bulunması. 0 puan alan hastalar için mortalite 1%'den

azdır, 5 ve üzeri puan alanlar için mortalite 22% olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda BISAP mortalite belirlemede APACHE II skorlama sistemine benzer sonuçlar vermiştir fakat hastane yatış süresi yoğun bakım gerekliliği veya müdahale gerekliliği konusunda bize bilgi vermez.⁽¹⁰⁹⁾

2.9 AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ

Başlangıç değerlendirmesinde akut pankreatit ciddiyeti sıvı kaybına bağlı bulgulara, organ yetmezliğine ve sistemik enflamatuvar yanıt cevap sendromuna göre yapılmalıdır. Rutin abdominal bilgisayarlı tomografi başlangıçta tanı ile ilgili bir şüphe yoksa önerilmemektedir.

Yoğun bakım gerektiren hastaların belirlenmesi ve bunların gereken tedaviyi almaları büyük önem taşımaktadır. Yoğun bakım takibi için ağır pankreatit hastası olması ve/veya aşağıdaki kriterlerden biri ve birkaçı yoğun bakım endikasyonu için yeterlidir. Kriterler: ⁽¹¹⁰⁾

- Nabız <40 veya >150 atım/dakika
- Sistolik arteriyel basınç <80 mmHg veya ortalama arteriyel basınç <60 mmHg veya diastolik arteriyel basınç >120 mmHg
- Solunum hızı >35 Solunum/dakika
- Serum sodyum <110 mmol/L veya >170 mmol/L
- PaO₂<50 mmHg
- pH<7.1 veya >7.7
- Serum glukoz >800 mg/dL
- Serum kalsiyum >15 mg/dL
- Anüri
- Koma

Yakın bakım takibi gerektirecek fakat genelde serviste takip edilen hastalar ise:⁽¹¹¹⁾

- Israrcı (>48 saat) SIRS
- Artmış hematokrit (>44 %), BUN (>29 mg/dL) veya kreatinin (>1.8 mg/dL)
- 60 yaş üstü
- Kardiyak veya pulmoner hastalığı olan obezitesi olan hastalar

Akut pankreatit özellikle ilk 24 saatte ağrı kontrolü, hedef odaklı intravenöz sıvılar gibi destek tedavileri ve elektrolit ve metabolit anomalilerinin düzeltilmesi ile tedavi edilir. Akut pankreatit hastalarının çoğu daha ileri tedavilere gerek duymaz ve üç, yedi gün içerisinde iyileşirler. Orta ve ağır pankreatit hastaları geçici veya ısrarcı (>48 saat) organ hasarı bulgularına göre daha yakın monitorizasyon takibi gerektirebilirler.

Akut pankreatit hastalarında genelde en baskın semptom karın ağrısı olmaktadır. Yeterli ağrı kontrolü intravenöz opioidleri içeren morfin ve fentanil gibi ağrı kesicilerle hasta kontrollü analjezi pompalarıyla verilmektedir.⁽¹¹²⁾

Hafif pankreatit hastalarında iyileşme genelde hızlı olur ve tamamlayıcı beslenmeye başlamaya gerekmez. Yumuşak besinleri içeren diyet hastanın ağrısında azalma, enflamatuvar belirteçlerde azalma mevcutsa yani hastanın tolere ettiğinin bulguları varsa; ilk 24 saat içerisinde başlanabilir. Genelde ileus bulgusu veya belirgin bulantı kusma semptomları yoksa; düşük kalıntı içeren, düşük yağlı ve yumuşak diyet tercih edilir.⁽¹¹⁰⁾ Ağır pankreatit hastalarında enteral beslenme için endoskopik veya radyolojik olarak yerleştirilen nasojejunal tüp tercih edilir. Eğer 48-72 saat içerisinde hedefe ulaşamadıysa ve ağır pankreatitte düzelme görülmediyse tamamlayıcı parenteral beslenmeye geçilebilir.⁽¹¹³⁾

Orta veya ağır pankreatit hastaları, sepsis bulguları olan hastalar veya 72 saatte klinikte gerileme olan hastalar kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmeli ve bu sayede pankreatik, peripankreatik nekroz ve lolak komplikasyon bulguları olup olmadığı değerlendirilmelidir.⁽¹¹¹⁾

Nekrotik koleksiyonlar ve duvarı oluşmuş nekroz (WON) başlangıçta sterildir fakat sonrasında enfekte olabilir. Pankreatik enfeksiyon oluşması nekrotizan pankreatitte başlıca mortalite ve morbidite sebebidir. Kliniği bozulan (tekrarlayan ateşler, sepsis bulguları, klinik olarak stabil olmayan) hastalar ve 7- 10 gün hastane yatışı olmasına rağmen klinikte düzelme olmayan pankreatik veya ekstrapankreatik nekrozu olan hastalarda enfeksiyondan şüphelenilmesi gerekmektedir. Nekrozdan şüphelenilen hastalarda BT-rehberli iğne aspirasyonu yerine ampirik antibiyotiklerin başlanması önerilmektedir.⁽¹¹⁰⁾

Klinik olarak stabil olmayan ve antibiyoterapiye cevap vermeyen enfekte nekroz hastalarında pankreatik debridman gerekebilir. Mümkmn olursa girişim; pankreatik nekrozun duvarının oluştuğunun görüldüğü dördüncü haftaya kadar ertelenmeye çalışılır. Nekrozektomi prosedürü minimal invaziv metotlarla yapılmaya çalışılmalı açık cerrahi sadece kritik olarak dengesiz veya minimal invazif tedavinin mümkün olmadığı ya da başarılı olmadığı vakalarda yapılmalıdır.⁽¹¹⁰⁾

Safra taşına bağlı pankreatitlerde kolanjit eşlik ediyorsa erken (ilk 24 saatte) endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ve sfinkterotomi yapılması önerilir.⁽¹¹⁰⁾ Kolesistektomi ise ameliyat olabilecek bütün hastalarda akut pankreatit iyileştikten sonra yapılması önerilir.⁽¹¹⁴⁾

2.10 FLOW SİTOMETRİ

Çalışmamızda değerlendirmemizi yaparken yararlandığımız bir yöntem olan flow sitometriden bahsedecek olursak; flow sitometrisi, akan bir sıvıda asılı akalan mikroskopik partiküllerin sayımı incelenmesi ve sınıflandırılması tekniğidir. Optik veya elektronik aparatından geçen hücrelerin eş zamanlı tek tek multiparametrik fiziksel veya kimyasal karakterlerinin belirlenmesini sağlar. Yüzey antijen belirlenmesi, nötrofil fonksiyon belirlenmesi, hücre içi sitokin tayini yapılması, kromozon analizi yapılması, lösemi, lenfoma tiplendirmesi yapılmasında kullanılabilir.

Flow sitometri ölçümü 3 başlık altında incelenebilir;

- Hidrolik sistem, parçacıkların lazer önünden geçiş görevindedir
- Optik sistem, saçılımların foto detektöre iletilmesini sağlar güç kaynağı olarak lazer kullanılmakta olup en çok tercih edilen ise argon iyonudur.
- Elektronik sistem, optik sinyallerin gerekli kaynağa aktarılmasını sağlar.

Flow sitometri analizi çalışma prensibi;

- Tek dalga boyundaki bir ışık ışını (genelde lazer ışığı) hidrodinamik olarak odaklanan akan sıvıya yöneltilir
- Bir tane ışık ışını ile birlikte (ileri saçılım) birkaç tane çevresel olmak üzere (çevresel saçılım) olmak üzere birçok detektör akımın ışık ışınından geçtiği noktaya yöneltilir.

- Işın üzerinden geçen her asılı tanecik ışının farklı yönde saçılım yapmasına neden olur ayrıca parçacıklar üzerinde bulunan floresan kimyasallar ışık kaynağından daha düşük frekansta ışık yayılması için uyarılabilir.
- Yayılan ve floresan ışık detektörler tarafından tutulur ve parlaklıktaki dalgalanmalar her detektör tarafından analiz edilir bunun sonucunda tek parçacığın kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkında bilgi edinmemiz sağlanır.
- Düz saçılan ışımaya hücre hacmine çevresel saçılım ise parçacığın karmaşıklığına bağlıdır (nükleus şekli, sitoplazmadaki granülleri membran kalınlığı vb.)
- Hücreler büyüklük, granülarite vb özelliklerinden dolayı histogramda farklı bölgelere ayrıldıktan sonra bilgi edinilmek istenen hücre grubunun bölgesinin belirlenmesi işlemine ‘gating/kapılama’ denmektedir. Kapılama işlemi gerçekleştirildikten sonra sistem sadece belirlenen hücreler hakkında bilgi verir.
- Veri analizi; kapılan hücrelerin önce optik sinyale daha sonra amplifiye edilerek elektrik sinyalleri vasıtasıyla bilgisayara kaydedilmesi ve kaydedilen verilerin ölçümlerinin yapılması işlemidir.⁽¹¹⁵⁾

Flow sitometrik immunofenotiplendirme

Flow sitometrisi en çok immunofenotiplendirme için kullanılır. Karışık immün hücre popülasyonlarının eş zamanlı çoklu parametre analizleri için flow sitometrinin benzersiz imkanları kullanılır. Basit haliyle immunofenotiplendirme deneyi antijen hücre yüzeylerine karşı hedeflenmiş florokrom-eşlenmiş antikorlarla boyanmış hücrelerden oluşur. Spesifik hücresel antijenlere yönelik monoklonal antikorları tanımlamak için İnsan Lökosit Farklılaşma Atölyesi tarafından “diferansiyasyon kümesi” numaraları ya da CD numaraları belirlenmiştir. Örneğin, CD3 “diferansiyasyon sayısı 3 kümesidir” ve tüm T hücrelerinde bulunan T hücresi ko-reseptörünü tanımlamak için kullanılır. ⁽¹¹⁶⁾

3.MATERYAL VE METOD

3.1 HASTALAR

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servislerine 01.06.2020 ile 01.04.2021 tarihleri arasında akut pankreatit ile başvuran ve hastanede yatış yapılarak tedavi gören hastalar dahil edilmiş olup yatış esnasında alınan laboratuvar tetkikleri (Hemogram, AST, ALT, glukoz, üre, kreatinin, bilirubin, amilaz, lipaz) ve görüntüleme yöntemleri (Tüm batın ultrasonografi, Batın BT veya MRG) dahilinde Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır pankreatit olarak üç ana gruba ayrıldı. Kontrol hastaları ise bilinen herhangi kronik rahatsızlığı, kanser öyküsü, immünsüpresyon durumu, gebeliği olmayan ve genel cerrahi servisine inguinal herni nedeniyle yatan hastalardan sırasıyla belirlendi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri; safra taşına bağlı akut pankreatit geçirmiş olan 18-80 yaş aralığındaki hastalar olup, çalışmadan dışlanma kriterleri ise; safra taşına bağlı olmadan gelişmiş olan pankreatitler, kolesistit ile birlikte olan pankreatitler, diyabet hastalığı olma, bir kanser öyküsü bulunma gebe olma, immün yetmezlik öyküsü olma, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük olma, çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak sıralanmıştır.

Çalışma sırasında hastanın çalışmaya katılmamak istediğini belirtmesi, yeni tanı alan diyabet ve kanser hastası olması durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldı ve bunun yerine gerekli kriterleri taşıyan yeni hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilebilen hastalardan; hastane yatışları sırasında heparinli tüplerde 10ml kan alındı ve 24 saat içerisinde flow sitometrik analizleri gerçekleştirildi.

Hastaların yatış anında yaşları cinsiyetleri, kan beyaz küre değerleri, hematokrit değerleri, lenfosit değerleri, sodyum ve potasyum değerleri, kreatinin değerleri not edildi.

3.2 ETİK KURUL ONAMI

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.3 ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Toplamda dört grup olarak planlanan çalışmada yapılan güç analizi sonucunda 5% hata payı, 80% güç ile standart etki büyüklüğü 0,73 olarak belirlenmiş olup her gruba n=14 vaka alınmasının yeterli olduğu belirlenmiştir.

3.4 FLOW SİTOMETRİK ANALİZ

Flow sitometri floresan yoğunluğuna bağlı olarak süspansiyon halindeki hücrelerin büyüklük ve granülitesine göre tek hücre seviyesinde kantitatif ölçüm yapan bir sistemdir.

- Kan örnekleri 10ml'lik heparinli tüp içerisine alındı.
- İki ayrı tüpe 100 µl kan flow sitometri tüplerine alınarak ilk tüpe herhangi bir antikor eklenmezken ikinci tüpe V500-C ile işaretli CD45, APC-Cy7 ile işaretli CD3, PerCP/Cyanine5.5 ile işaretli CD4, PE/Cyanine7 ile işaretli CD8, PE ile işaretli CD25, APC ile işaretli CD127 primer antikorlar üretici firmanın belirlediği dilusyonlarda eklendi.
- Antikor eklenmesinden sonra yaklaşık 15-30 dakika karanlık ortamda inkübe edilen tüplere flow sitometrik analiz için hazırlanmış olan 1 ml lizis solusyonu (BD FACS Lysing Solution) eklenerek 10 dakika karanlık ortamda beklendi.
- 500g de 5 dakika santrifüj yapılmasının ardından süpernatant atılarak 2 ml PBS ile dilue edildi.
- Tüpler flow sitometri cihazında hemen değerlendirmeye alındı.
- Light scatter (ışık saçılım) paternlerine göre örnekler seçildi. Forward scatter (öne saçılım parametresi; hücrelerin boyutu hakkında bilgi veren parametre) ve side scatter (yana saçılım parametresi; hücrelerin granül içeriği hakkında bilgi veren parametre) dahil tüm parametreler logoritmik modda düzenlenerek analiz edildi.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analiz sonuçlarına göre yüzde hücre oranları belirlenen lenfosit subtipleri çalışma gruplarına göre yerleştirilerek grupların lenfosit subtipleri yüzde oranları ortalama±standart sapma olarak hesaplanmıştır. Daha sonra her hücre alt tipi için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunup bulunmadığı SPSS versiyon 22.0 programında analiz edilmiştir. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simironov test ile ölçülmüştür. Birbirinden bağımsız ve normal dağılım gösteren gruplar arasındaki analiz One-Way Anova Testi ile, birbirinden bağımsız olan ve normal dağılım göstermeyen grupların ise analizi Kruskal-Wallis Testi ile yapılmıştır. Yapılan analizlerde anlamlı farklılık olması durumunda gruplara Levene varyans analizi uygulanarak varyans homojenliği değerlendirilmiş, Homojen varyans olması durumunda Post Hoc Tukey testi, Homojen olmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı periyotta toplam acil servislere 102 akut biliyer pankreatit başvurusu olmuştur bu hastalardan 9 (8,8%) kişinin daha önce pankreatit öyküsü bulunması, 5 (4,9%) kişi ERCP sonrası pankreatit olması, 2 (1,9%) hastanın gebe olması, 7 (6,8%) hastada pankreatitle birlikte malignite saptanması, 10 (9,8%) hastada Covid (+) olarak saptanması, 5 (4,9%) kişi çalışmaya katılmayı reddetmesi, 11 (10,7%) bilinen diyabet tanısı olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamız bu sebeple 53 aydınlatılmış yazılı onam anlatılan ve kabul eden gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubu 13 gönüllü olarak belirlendi. Hasta grupları Atlanta sınıflamasının klinik sınıflamasına göre hafif, orta, ağır pankreatit olacak şekilde ayrıldı. Hafif ağırlıktaki pankreatit grubunda 14 orta pankreatit grubunda 14, ağır pankreatit grubunda 12 hasta vardı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ikisi (3,7%) hastanede yatışı sırasında vefat etti, 9 (16,9%) hastada pankreatik psödokist, 7 (13,2%) hastada nekroz, 5 (9,4%) hastada WON, 3 (5,6%) hastada pankreatik apse 2 (3,7%) kişide ise ve sepsis gelişti. Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre demografik

verileri, hastane yatış süreleri, yatış sodyum potasyum kreatinin değerleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Çalışmaya Katılan gönüllülerin gruplara göre demografik veri hastane yatış süreleri,sodyum potasyum kreatinin değerleri (1 Kruskal-Wallis Testi, 2 Ki kare testi, 3 One way anova) (SS: Standart Sapma)

Parametre	Grup 1 (kontrol grubu n :13)	Grup 2(hafif pankreatit 14)	Grup 3(orta pankreatit, n:14)	Grup 4(ağır pankreatit, n:12)	P değeri
Yaş (yıl) (Ortalama±SS)	44.23±11.69	46.00±11.10	52.00±13.37	62.91±10.14	0,000 ¹
Cinsiyet (n)	Erkek	6	6	5	0.898 ²
	Kadın	6	8	9	
Yatış (gün)	NS	3.42±1.39	12.07±11.59	27.58±21.63	0.000¹
Sodyum (mEq/L)	139.92±2.06	137.5±2.82	137.14±3.03	136.66±5.65	0.104 ³
Potasyum (mEq/L)	4.05±0.41	3.78±0.50	4.21±0.90	4.67±0.91	0.023³
Kreatinin	0.81±0.11	0.77±0.25	1.88±0.51	2.69±0.78	0.000¹

Gruplar arasında yaş, yatış gün sayısı,sodyum, potasyum ve kreatinin değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur (tablo 5). Yaş parametresinde yapılan post hoc analizlerde grup 4 ve grup 1; grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p = 0.000 ve p = 0.002). Gruplara göre yaşları gösteren grafik şekil 8' de verilmiştir. Hastanede yatış gün sürelerinde yapılan Mann-Whitney U testinde; analizinde grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık (p = 0.000), grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık (p = 0.000), grup 3 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p = 0.004). Grupların hastanede yatış sürelerini gösteren grafik Şekil 9'da verilmiştir. Potasyum değerlerinde yapılan Post-hoc Tukey testinde grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p = 0.013). Grupların potasyum seviyelerini gösteren grafik Şekil 10'da verilmiştir. Kreatinin değerlerinde yapılan Mann-Whitney U analizinde grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık (p = 0.000), grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık, grup 3 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık (p = 0.000),

analizinde grup 3 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.000$), grup 4 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.000$). Grupların kreatinin seviyelerini gösteren grafik Şekil 11’de verilmiştir.

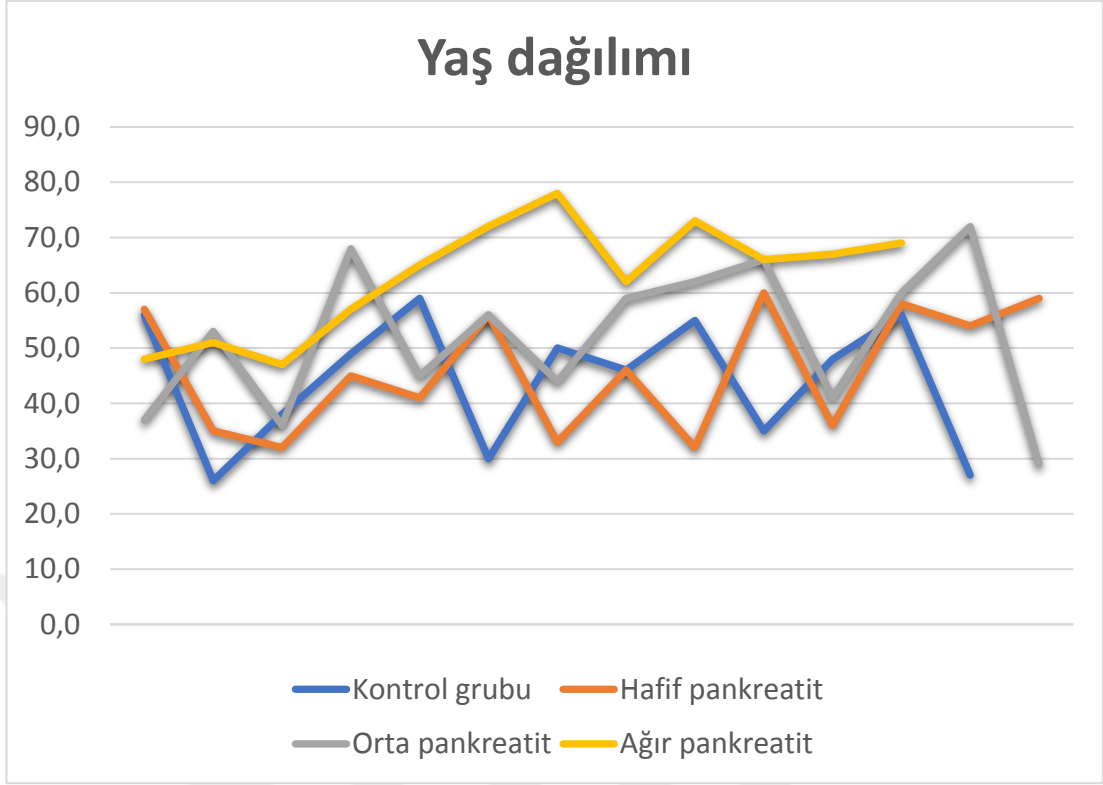
Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre hematokrit, lökosit değerleri; lenfosit, monosit, CD3 total T hücre, CD4+ yardımcı T hücre, CD8+ sitotoksik T hücre ve CD4+CD25+CD127- regülatuar T hücresi yüzdeleri tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Hemogram ve Flow sitometri ölçüm sonuçlarına göre dağılım (1 One-Way Anova *CD3 kapısına göre)

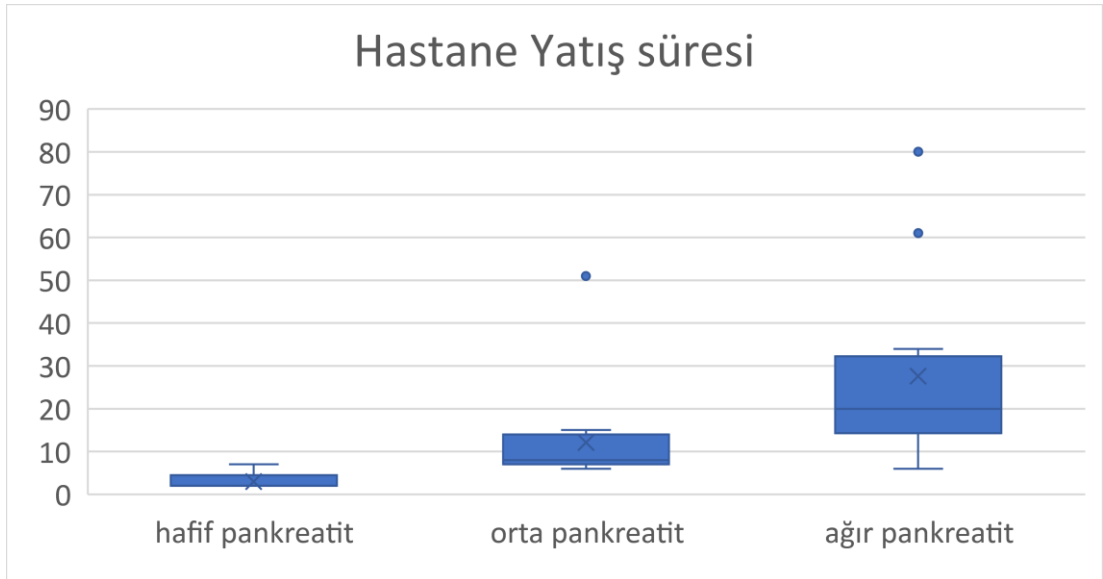
	Grup 1 (kontrol grubu n :13)	Grup 2(hafif pankreatit 14)	Grup 3(orta pankreatit, n:14)	Grup 4(ağır pankreatit, n:12)	P değeri
Hematokrit(%)	41.26±2.80	39.57±3.7	44.16±4.09	50.50±9.60	0.000 ¹
Lökosit (10 ⁹ /L)	7.73±2.57	11.80±4.66	13.28±4.14	15.42±6.58	0,000 ¹
Lenfosit (%)	25.97±5.14	13.26±5.56	10.11±4.83	6.19±3.61	0.000 ¹
Monosit (%)	5.63±0.83	5.21±1.84	5±1.67	4.87±1.60	0.616 ¹
Lenfosit(%)/Monosit(%)	4.62±0.90	2.56±0.98	2.07±0.90	1.30±0.66	0.000 ¹
CD4 (%)*	56.26±8.80	53.59±9.67	54.60±7.56	46.5±7.36	0.030 ¹
CD8 (%)	36.42±8.81	40.23±8.87	37.35±6.67	41.78±6.58	0.287 ¹
CD4+CD25+CD127-(%)	7.12±1.82	7.72±3.20	6.77±2.29	6.59±2.61	0.669 ¹
CD3 (%)	72.45±3.42	69.22±7.17	66.61±9.58	58.78±12.48	0.002 ¹
CD4/CD8	1,66±0,57	1,45±0,58	1,53±0,47	1,15±0,45	0.096 ¹

Gruplar arasında Hematokrit, Lökosit, Lenfosit oranı, Lenfosit/Monosit, CD4 oranı, CD3 oranlarında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 6). Hematokrit parametresinde yapılan Post-hoc Tukey testlerde grup 1 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.000$), grup 2 ile grup 4 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.000$) grup 3 ile grup 4 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.025$) saptanmıştır. Grupların hematokrit oranlarını gösteren grafik Şekil 12’de verilmiştir. Lökosit parametresinde yapılan Post-hoc Tukey test analizlerinde ise grup 3 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.017$) ve grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.000$). Grupların lökosit değerlerini

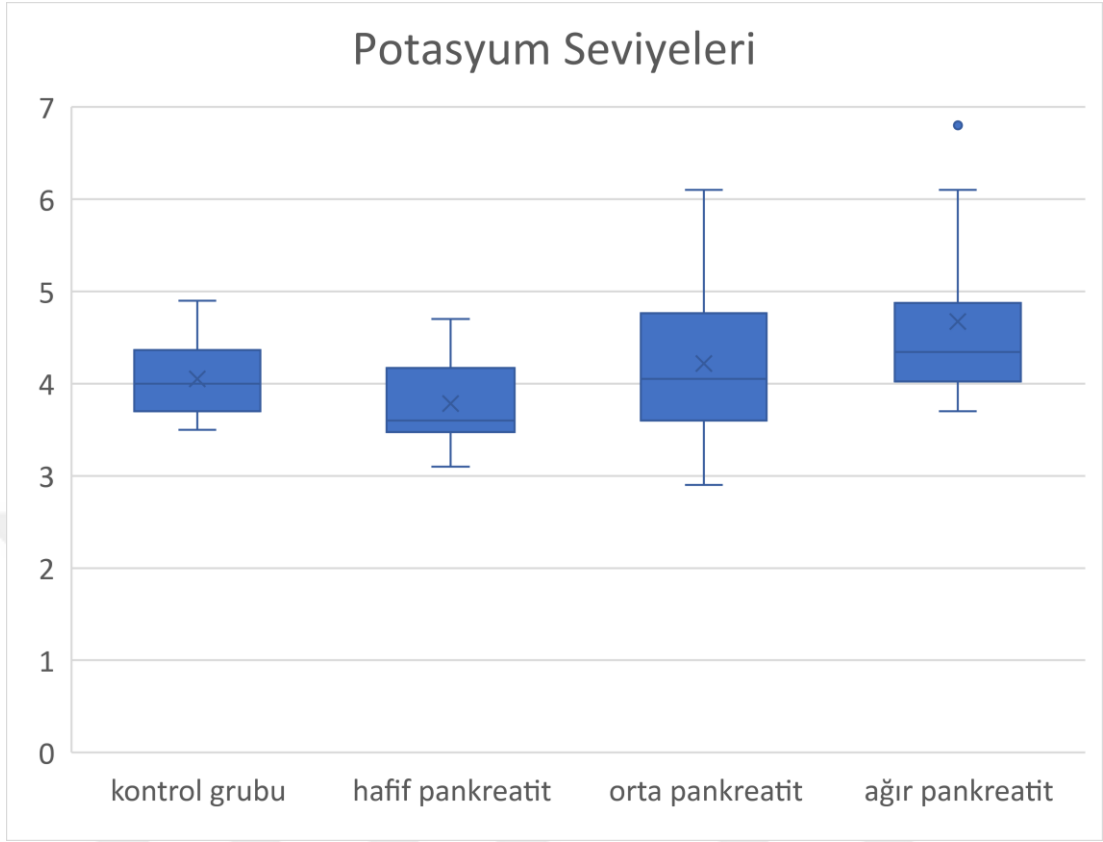
gösteren grafik Şekil 13'te verilmiştir. Lenfosit oranı için yapılan Post-hoc Tukey test analizinde grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.002$); grup 2 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.000$); 3 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.000$); grup 4 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.000$). Grupların lenfosit oranlarını gösteren grafik Şekil 14'te verilmiştir. Ayrıca Lenfosit oranlarının gruplara dağılımı grafiği de şekil 15'te verilmiştir. Lenfosit/Monosit için yapılan Post-hoc Tukey test analizinde grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık ($p=0.000$), grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık ($p=0.000$), grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı farklılık ($p=0.000$), grup 2 ile grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). Grupların lenfosit/monosit oranlarını gösteren grafik Şekil 16'da verilmiştir. CD3+ T hücresi için yapılan Post-hoc Tukey test analizinde grup 4 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık ($p = 0.001$); grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.017$). Grupların CD3+ T hücresi oranlarını gösteren grafik Şekil 17'de verilmiştir. Ayrıca CD3 + T hücreleri için yapılan alt grup analizi grafiği Şekil 18'de verilmiştir. CD4+ T hücreleri (CD3+ hücre kapısına göre) için yapılan Post-hoc Tukey test analizinde grup 4 ve grup 1 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.022$). Grupların CD4+ T hücresi oranlarını gösteren grafik Şekil 19'da verilmiştir. CD4/CD8 oranında anlamlı bir fark saptanmasa da ağır pankreatit grubunda ortalamanın daha düşük olduğu görülmektedir. Kontrol grubu örnek flow sitometri (dot plot) görüntü Şekil 20'de, hafif pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü Şekil 21'de, orta pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü Şekil 22'de, ağır pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü Şekil 23'te verilmiştir.



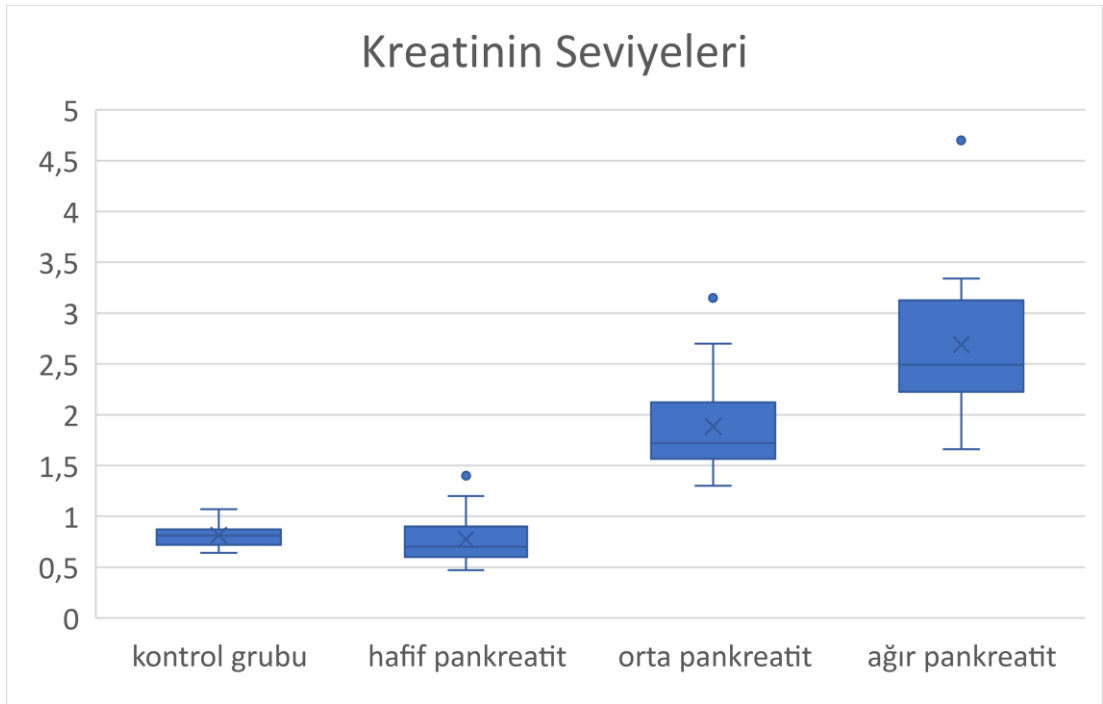
Şekil 8: Grupların yaş dağılımları



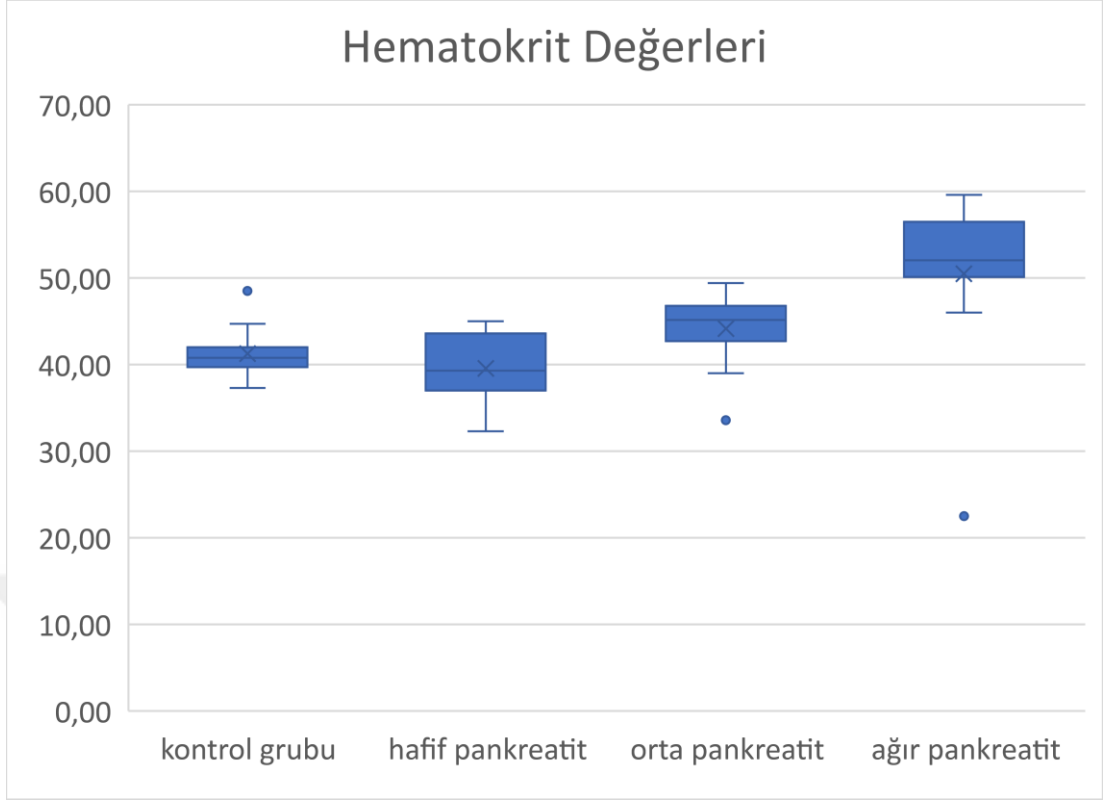
Şekil 9: Grupların hastane yatış süreleri



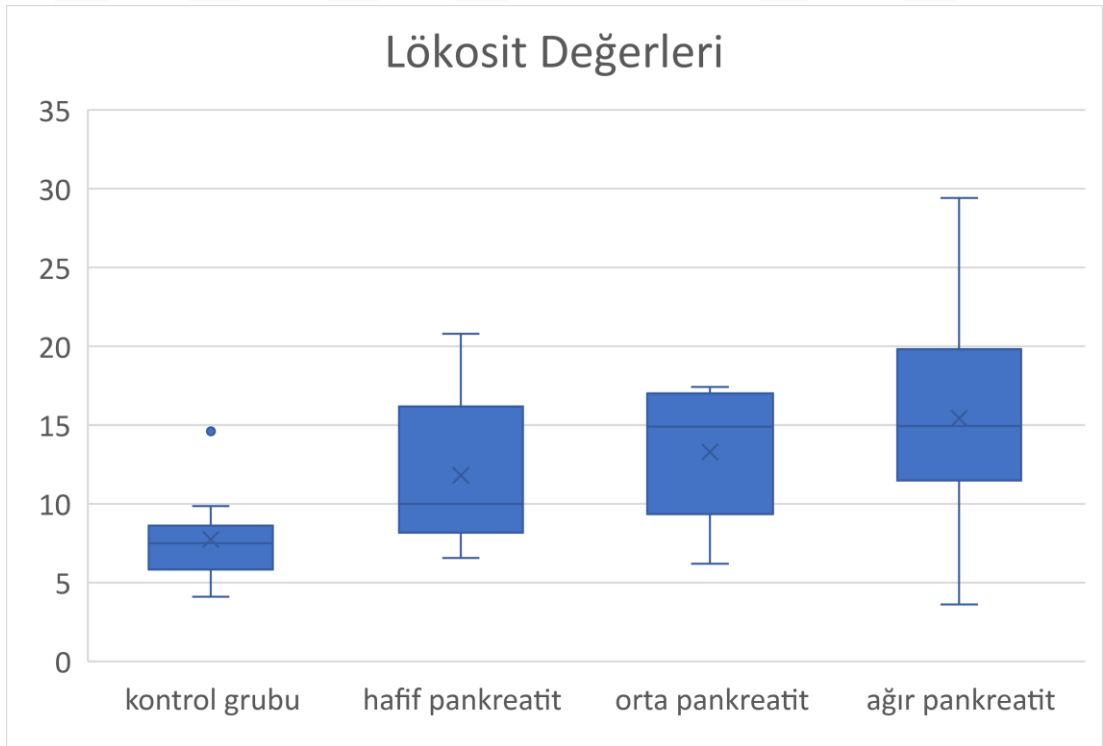
Şekil 10: Grupların potasyum seviyeleri



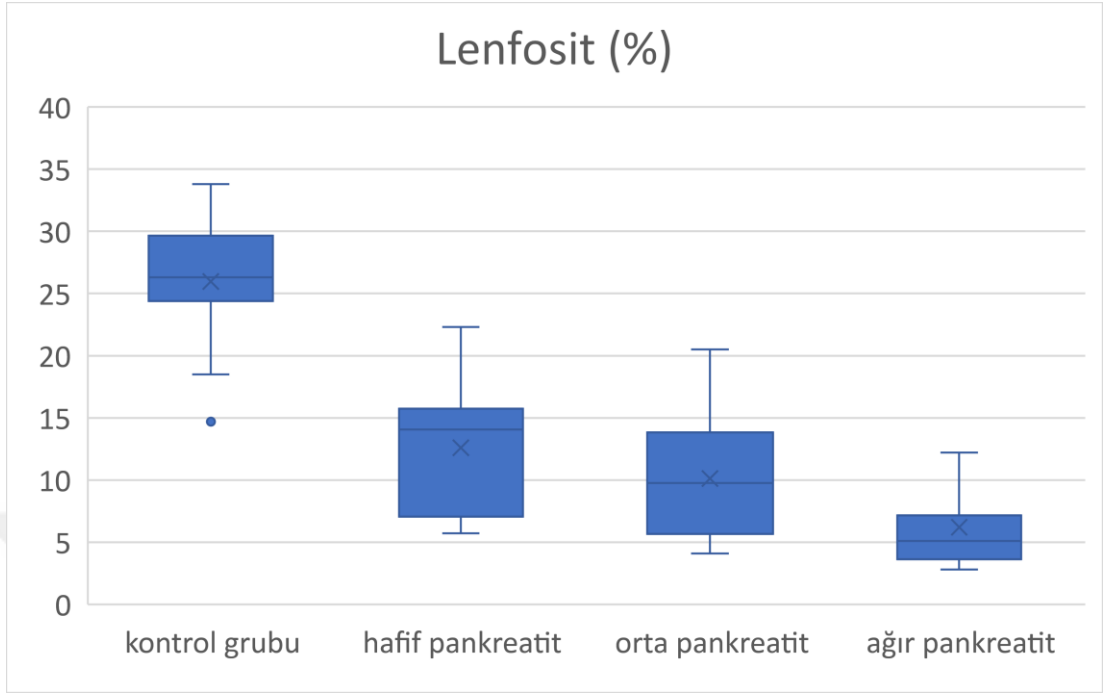
Şekil 11: Grupların kreatinin seviyeleri



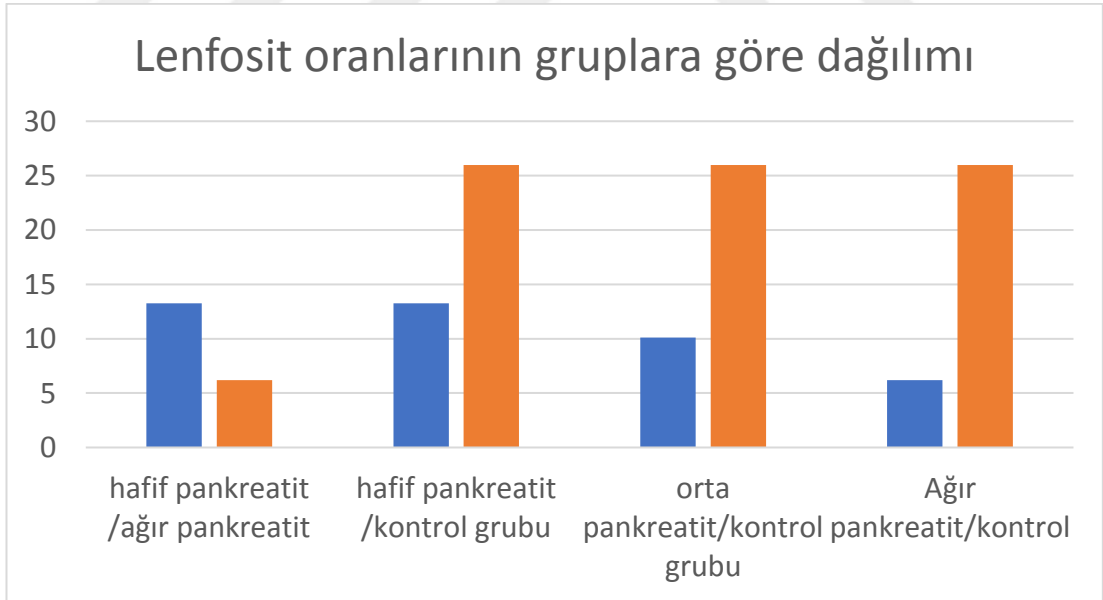
Şekil 12: Grupların hematokrit değerleri



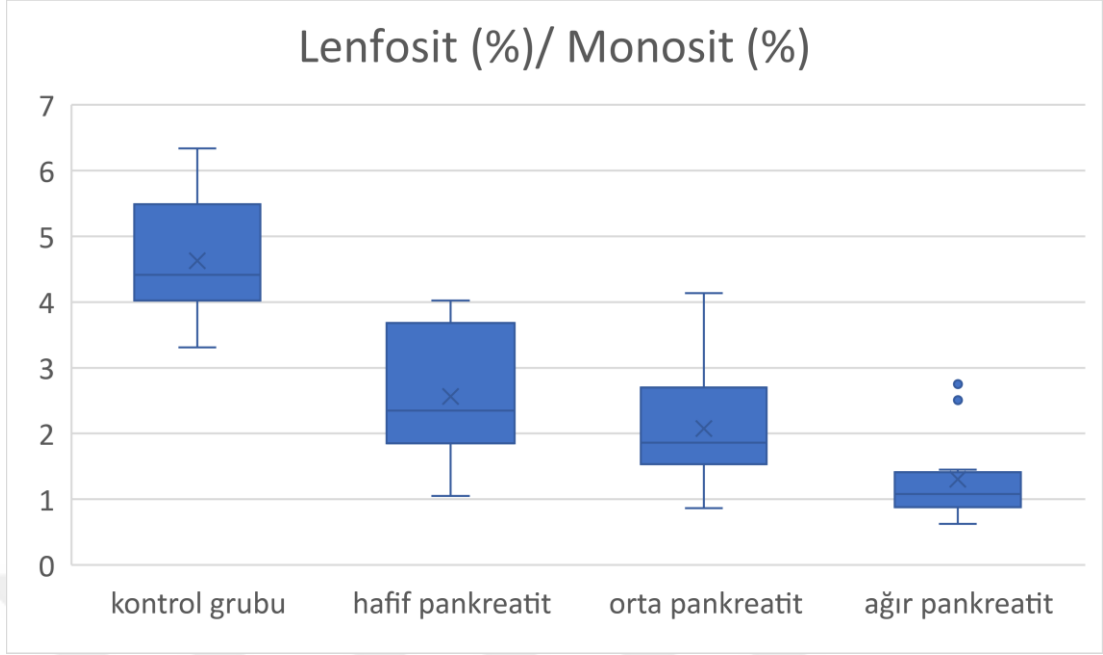
Şekil 13: Grupların lökosit değerleri



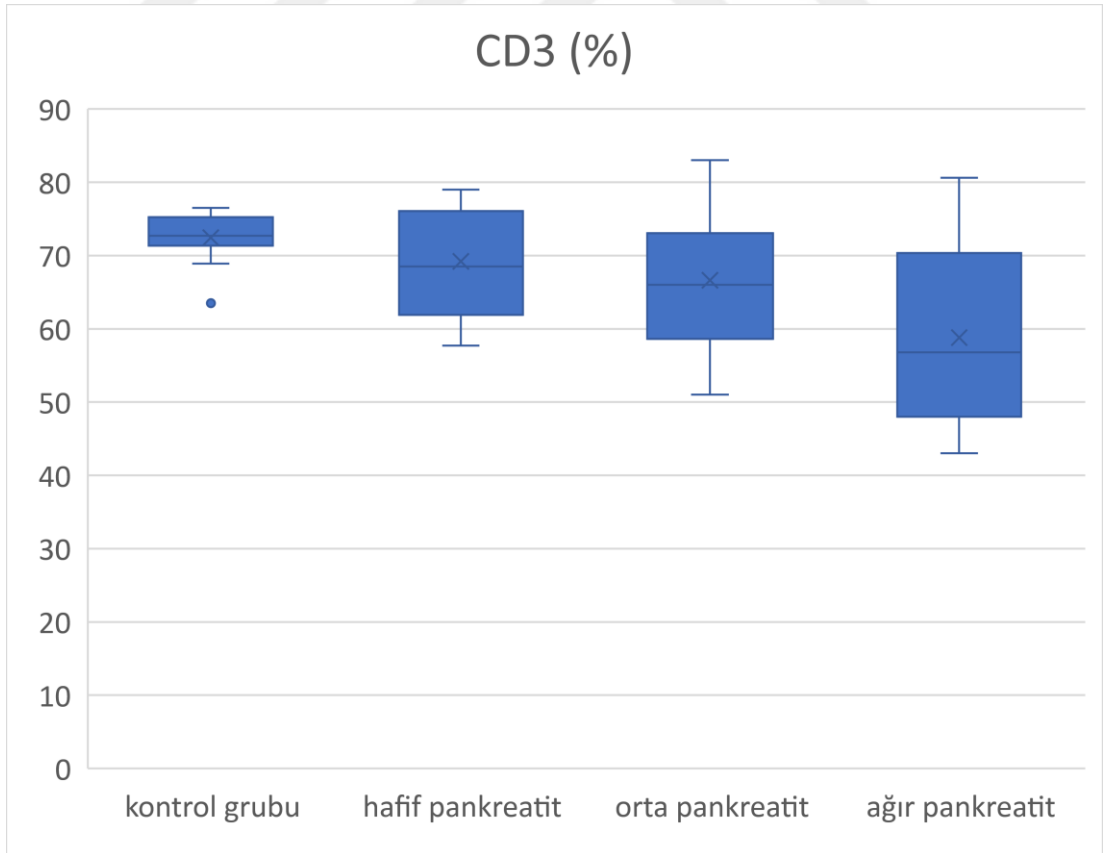
Şekil 14: Grupların lenfosit oranları



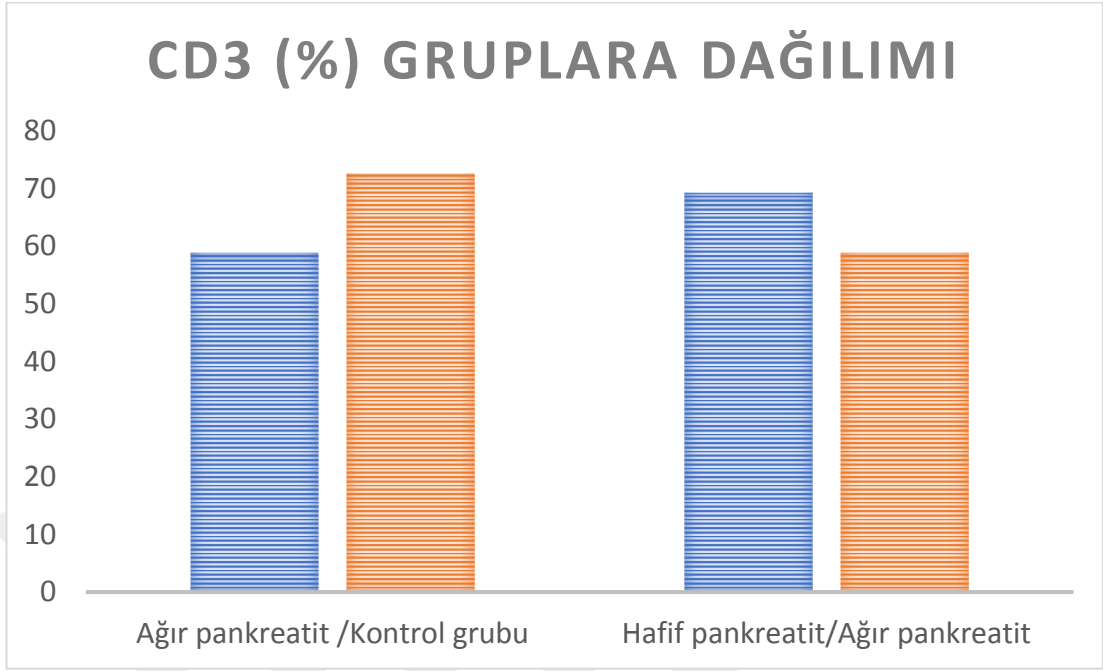
Şekil 15: Lenfosit oranlarının gruplara göre dağılımı



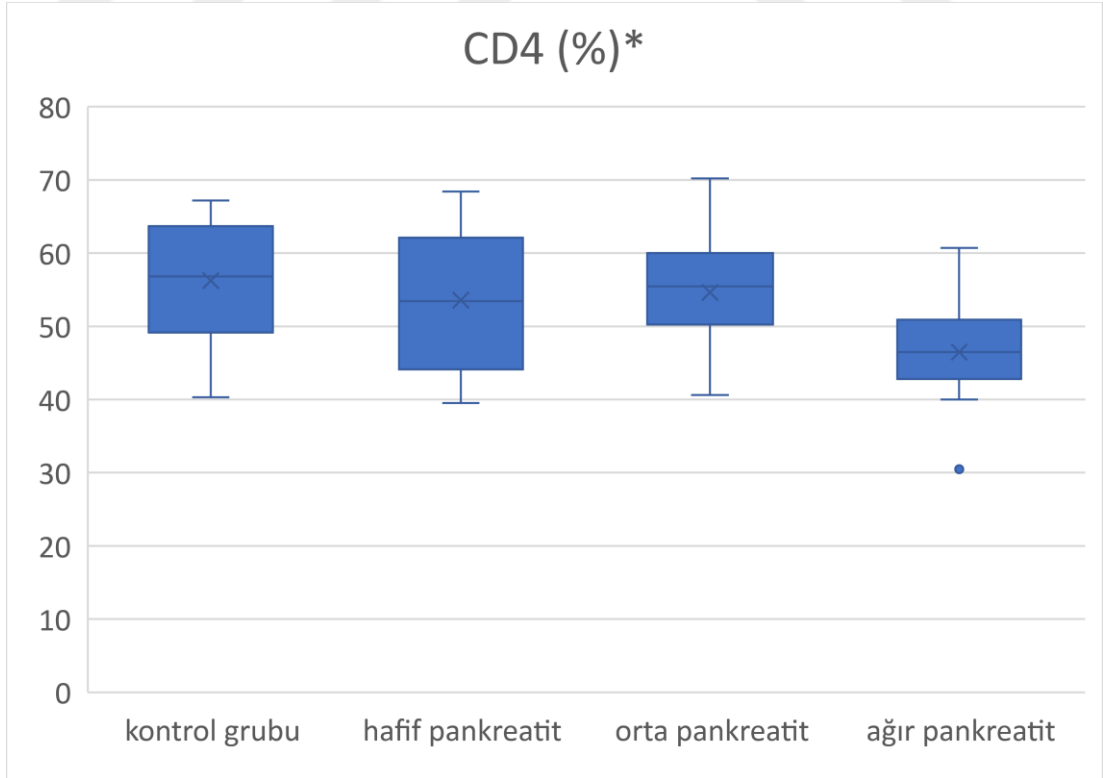
Şekil 16: Grupların Lenfosit/Monosit oranları



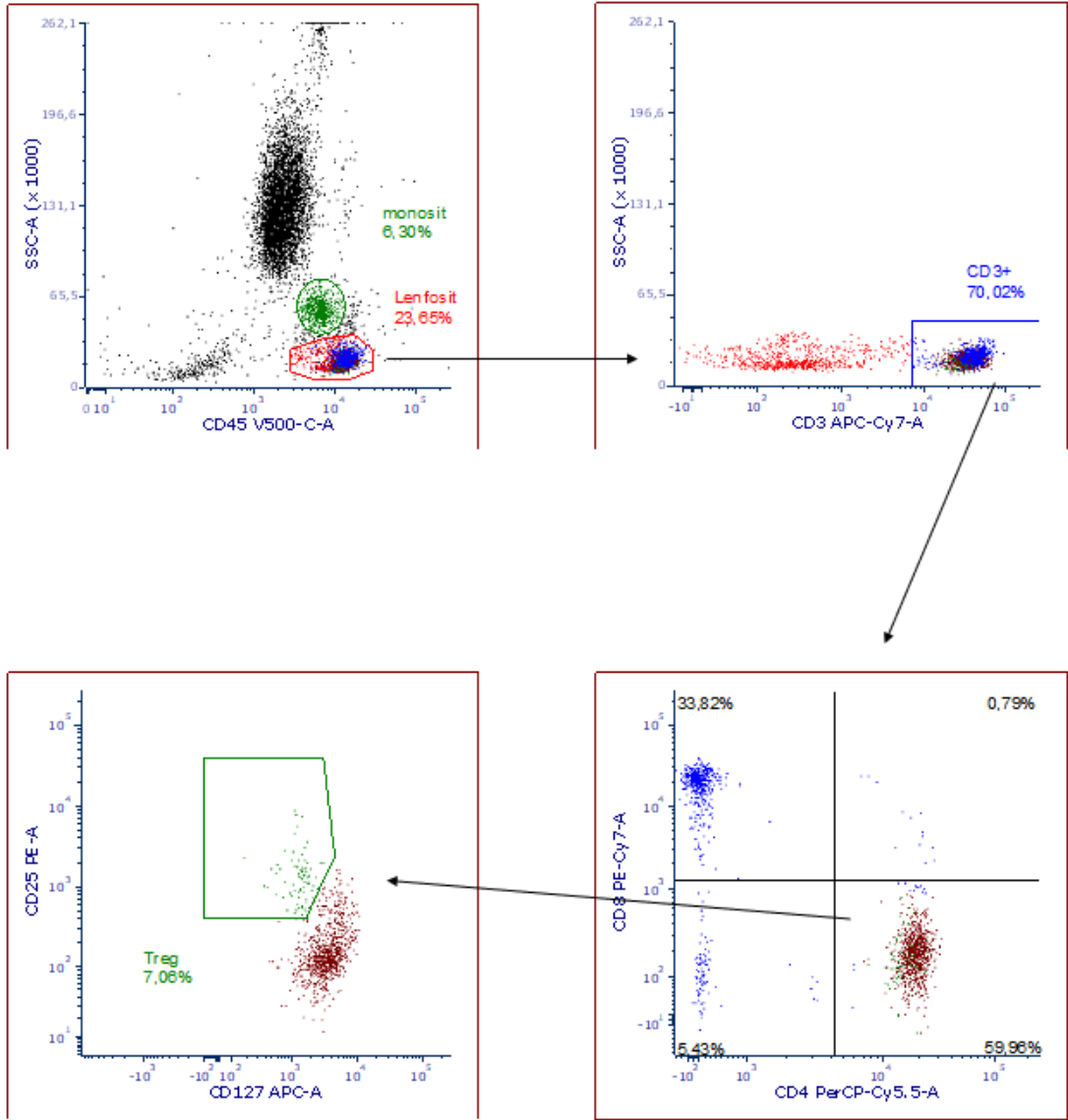
Şekil 17: Gruplara göre CD3+ T hücre yüzdeleri



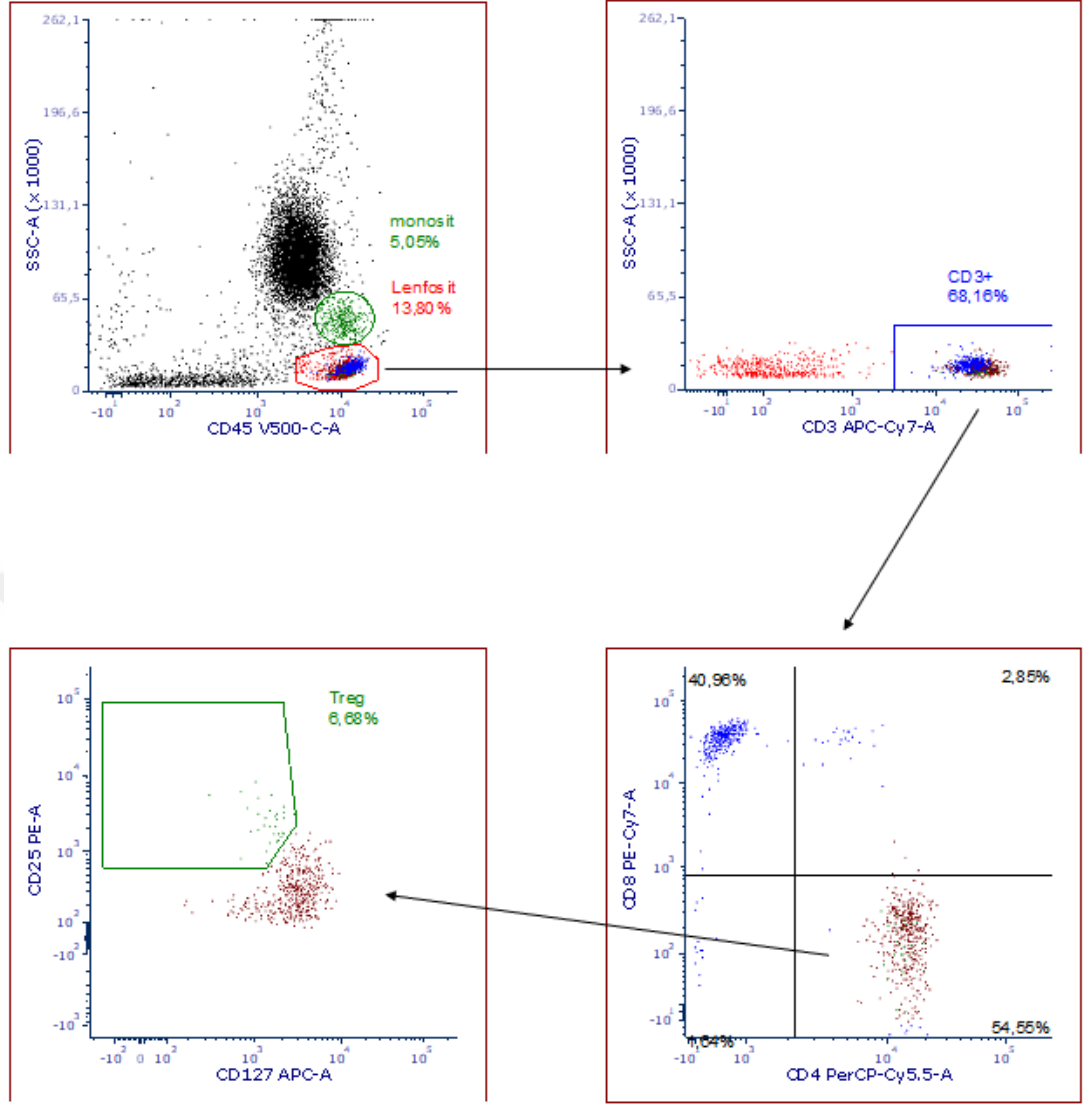
Şekil 18: CD3+ T hücrelerinin alt grup analizi



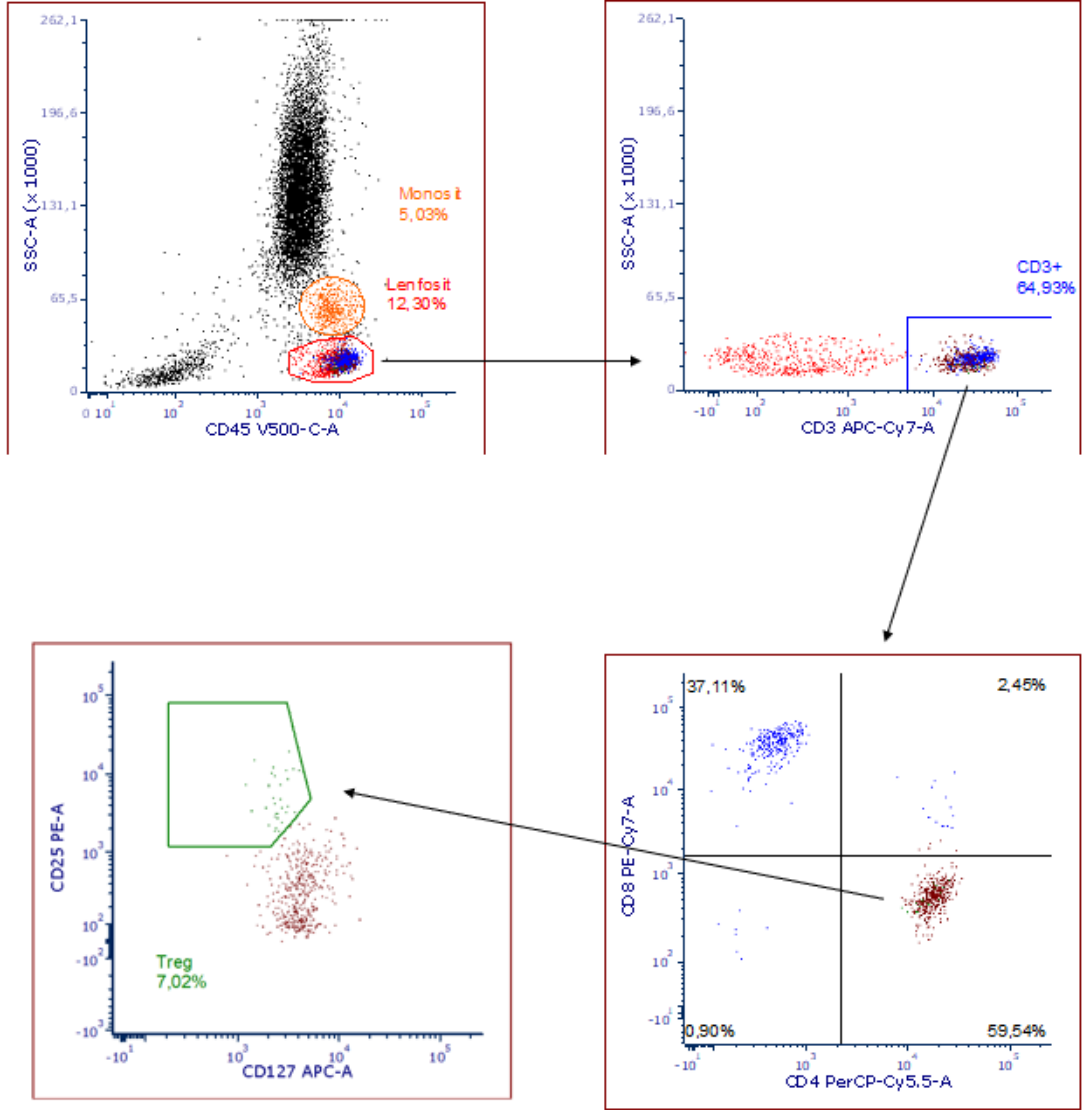
Şekil 19: Grupların CD4+ hücre oranları (* CD3+ hücre kapısına göre)



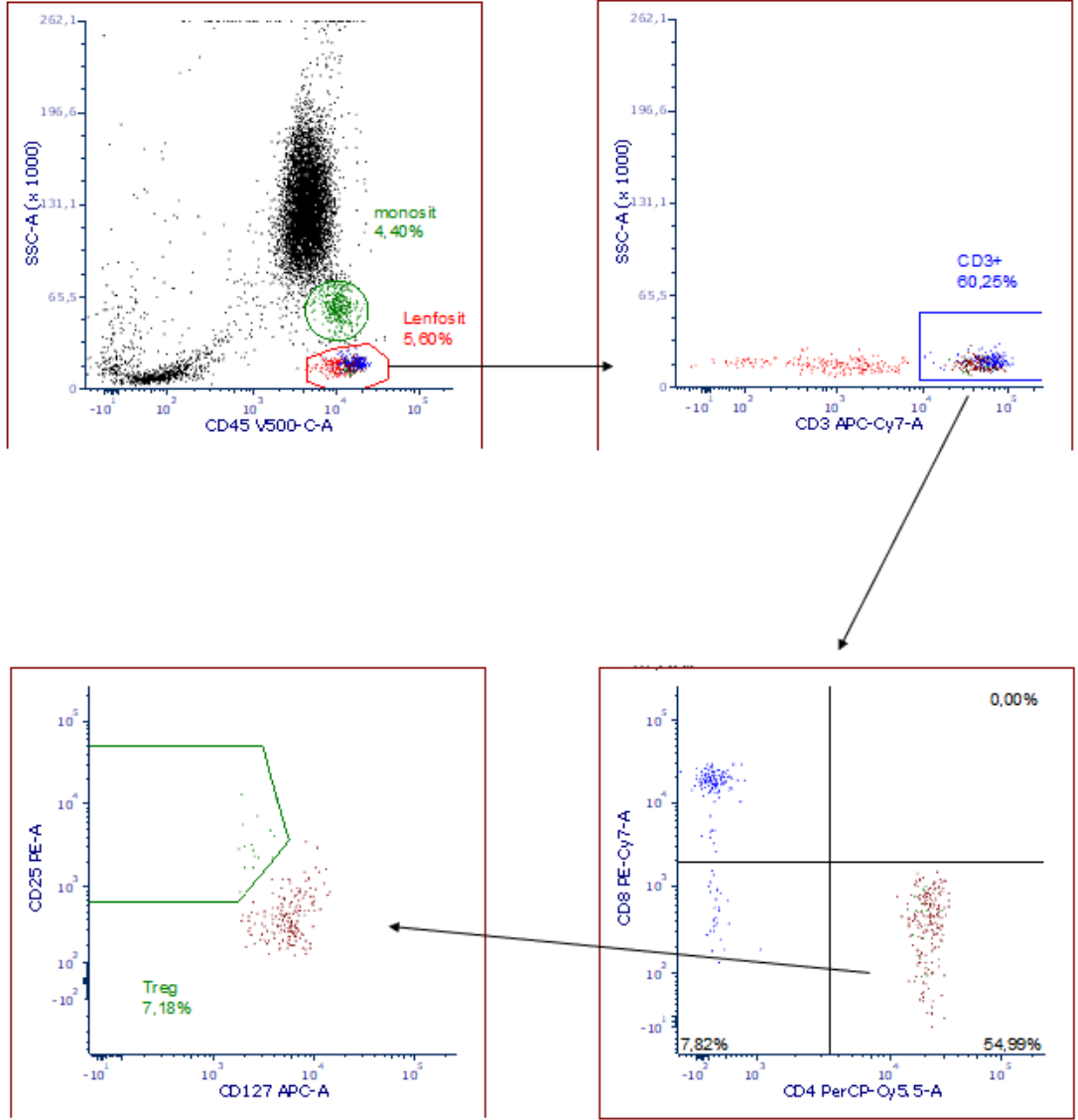
Şekil 20: Kontrol grubu örnek flow sitometri (dot plot) görüntü



Şekil 21: Hafif pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü



Şekil 22: Orta pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü



Şekil 23:Ağır pankreatit örnek flow sitometri (dot plot) görüntü

5.TARTIŞMA

Akut pankreatit; pankreasın enflamatuar bozukluğu olarak kabul edilmiş olup, birçok ülkede hastane başvurularında başlarda yer almaktadır. Akut Pankreatit lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabilen tedavisi zor ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Akut pankreatit; patofizyolojisi tam olarak ortaya konmamış olsa da günümüzde yaygın şekilde kabul gören teoriye göre; sindirici enzimlerin pankreas asiner hücrelerin içerisinde prematür olarak aktivasyonu ve bu hücrelerde hasara yol açması ile başlamaktadır, bu olaylar sonucu immün sistemin yanıtı ile sistemik reaksiyonlar oluşmaktadır. Akut pankreatit etiyojisinde en yaygın sebepler safra taşları (40-70%) ve alkol (25-35%) kullanımınıdır.

Klinik olarak karşımıza hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 şekilde çıkabilmektedir. Bu sınıflamaya göre hafif grup (organ yetmezliği ve lokal komplikasyon görülmeyen) grup genelde görüntüleme ihtiyacı olmayıp erken sürede taburcu edilebilirler; orta seyreden grup ise geçici organ hasarı (48 saatten az süren), sistemik veya lokal komplikasyonlar ile karakterize gruptur; ağır seyreden grup ise 48 saatten uzun süren en az bir organ hasarı ile karakterizedir.

Pankreatitin klinik seyrini belirlemek için farklı yöntemler denenmiştir. Akut pankreatit enflamatuar süreçler ile ilerleyen ve akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenen bir hastalık olduğundan CRP değerleri ölçülerek hastalığın şiddetini belirleyebilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin Imamura ve arkadaşları akut pankreatitte yüksek sensitif CRP ölçümünün önemini konu alan çalışmalarında; yüksek sensitif CRP seviyelerinin basit ve ucuz bir yöntem olduğunu ve ağır akut pankreatit hastalığının erken evrelerinde anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlardır. Bu nedenle bu ölçümün akut pankreatitin daha ağır evrelerine gidişte erken bir gösterge olabileceğini savunmuşlardır.⁽¹¹⁷⁾Yine sonrasında Cardoso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastane yatışından sonraki 48. saatte ölçülen CRP değerinin ağır pankreatit, pankreatik nekroz ve hastane içi mortalite konularında herhangi başka bir zamanda bakılan CRP ölçümünden çok daha iyi bir prognostik değeri olduğunu bulmuş. 48. saatte ölçülen ve ağır pankreatit, pankreatik nekroz ve hastane içi mortaliteye ilerleme konularında bu değerinin ayırım noktasının 170-190 mg/L olduğunu saptamışlardır.⁽¹¹⁸⁾Yine Stirling ve arkadaşları 48. saatte ölçülen CRP değerinde yatış

CRP değerine göre 90 mg/dl artış veya sadece 190 mg/dl'den büyük ise hastalığın şiddetini büyük doğrulukla ortaya koyduğunu bulmuşlardır.⁽¹¹⁹⁾ belli seviyelerin üstünde ilk 72 saatte pankreas nekrozu dolayısıyla daha ağır pankreatitlerle ilişkili olduğu saptanmış olsa da; CRP genelde hastalığın başlangıcından sonraki 36-72 saatte yükseldiği için başvuru anında kullanıma uygun değildir.

Yang ve arkadaşları yaptıkları sistematik aramada bilgi tabanlarından prospektif olarak olarak sebat eden organ hasarı, enfekte pankreatik nekroz için prediktif değerleri incelemiş ve ellerindeki en iyi kaynaklara göre kan üre nitrojeninin yatıştan sonraki 48. saatte ölçülmesinin sebat eden organ hasarı göstergesinde anlamlı bulunduğu. Prokalsitonin seviyesi ölçümünün ise pankreatik nekroz tanısı olan hastalarda enfekte pankreatik nekrozu göstermede anlamlı bulmuşlar. Ek olarak ilk 48 saatte kalıcı organ hasarını göstermede hastane başvurusunda bakılan herhangi bir belirtecin anlamlı olduğunu gösterememişlerdir.⁽¹⁰⁴⁾

Hong ve arkadaşları ise ağır akut pankreatit için prognostik skorlama sistemlerinin limitli ve klinik pratikte rahatça kullanılmadığını belirterek hızlı sonuç veren basit bir sistem oluşturulması gerektiğini savunmuşlardır. SIRS, serum albümin, BUN ve plevral efüzyon değerlerini kullanarak bir puanlama sistemi yapmış ve ağır pankreatit bulgularını bu sayede erken saptamaya çalışmışlardır. Sonucunda ise kendi oluşturdukları skorlama sisteminin klinisyenler için yararlı olabileceğini saptamışlardır fakat tam olarak tanı koymada yetersiz olduğunu belirtmişlerdir.⁽¹²⁰⁾

Daha önce birçok pankreatit sınıflamasında kriter olan yaş için Pezilli ve arkadaşları yaptıkları “pankreatit ciddiyetinin yaş etiyojisi ve cinsiyet ile ilişkisi” çalışmalarında 55 yaşın üzerinde olmanın daha ciddi pankreatit ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.⁽¹²¹⁾

Pongprasobchai ve arkadaşlarının yaptığı “Tayland’daki akut pankreatit şiddeti tedavisi ve sonuçları: Revize Atlanta sınıflaması kullanılarak yapılan ilk karşılaştırmalı değerlendirme” isimli çalışmalarında ortalama hastane yatış sürelerini sırasıyla hafif, orta, ağır pankreatitler için 6-9-13 olarak saptamışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.⁽¹²²⁾

APACHE II ve Ranson gibi pankreatit için uygulanan sınıflamalarında da bulunan hematokrit değerini inceleyecek olursak da Remes-troche ve arkadaşlarının

yaptığı “ağır pankreatitlerde hemokonsantrasyonun zayıf bir prediktör olduğu” çalışmasında; Hematokrit sonucunun kötü gidişatı belirlemede kullanışlı olmadığı. Hematokrit sonucunun negatif prediktif değerine karşın hafif pankreatit hastalarının çok sık olması nedeniyle prognozda kullanımının limitli olduğunu bulmuşlardır.⁽¹²³⁾ Buna karşın LUKAJ ve arkadaşları yaptıkları “Ağır pankreatitin tahmininde hematokrit değerinin önemi” adlı çalışmada hematokrit değerinin hem hastane başvurusunda hem de ilk 24 saatte ağır pankreatitlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bu testin geniş çapta kullanılabilen basit bir test olduğunu savunmuşlardır.⁽¹²⁴⁾

Wan ve arkadaşlarının “serum kreatinin seviyesi ve başvuru ilk 24 saatindeki APACHE II skorlarının persistan organ hasarını tahminde etkilidir” adlı çalışmasında; akut pankreatit hastaları için ilk 24 saat içinde ölçülen APACHE II skoru 8 ve daha yüksek olan ve kreatinin seviyesi 1,8 mg/dL den yüksek olan kreatinin seviyelerinin kalıcı organ hasarının, pozitif prediktif bir ölçüğü olduğunu ve yine ilk 24 saatte ölçülen 1,8 mg/dL’ den küçük olan kreatinin değerlerinin ise kalıcı organ hasarında negatif bir prediktör olduğunu saptamışlardır. Bunun sebebinin ise akut pankreatitte çeşitli sebepler nedeniyle oluşan hipovolemi durumunun ilk olarak renal perfüzyonda azalmaya sebep olduğu ve bunun da renal yetmezlik gelişimde etkili olduğunu belirterek eğer hastanın ilk 24 saatte ölçülen kreatinin değeri 1,8 mg/dL altında ise renal fonksiyon kapasitesi diğer organ sistemleri ile birlikte kabul edilebilir düzeylerde olduğu şeklinde bir çıkarımları olmuştur. Genel olarak bu hastaların da yoğun bakımı takibi ve agresif sıvı replasmanı ihtiyaçları bulunmamaktadır.⁽¹²⁵⁾

Bu bilgiler ışığında akut pankreatit hastalarında klinik seyrin erken ve pratik ve şekilde belirlenebilmesi için etkin bir yöntem gerekli olduğu açıktır. Son yapılan çalışmalarda doğal bağışıklık elemanlarının akut pankreatitin patogenezinde ve hastalık şiddetinde rol aldığı saptanmıştır.⁽¹⁶⁾ Son yapılan araştırmalar proenflamatuar ve antienflamatuar süreçlerin aslında sırayla gerçekleşen iki olay değil birbirine paralel gerçekleşen olaylar olduğunu ortaya koymuştur. ⁽¹⁸⁾ Bu bileşkede oluşan dengesizlik lokal doku hasarının, ısrarcı organ disfonksiyonunu büyüklüğünü, erken ve geç mortaliteyi belirler.

Uzun zamandır yapılan birçok çalışma lökosit sayısının hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Popa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beyaz kan

hücreleri hemoglobin total bilirubin kan şekerinin ve kan üre azot miktarının hastalığın şiddeti ve mortalite ile yakından ilişkili olduğunu ve kolayca kullanılabilen hızlı ve yaygın testler olduğunu “ Akut pankreatitte mortalite prognostik faktörleri” adlı çalışmalarında göstermişlerdir.⁽¹²⁶⁾. Yine yakın zamanda yapılan “Akut biliyer pankreatitte prognostik faktörlerin değerlendirilmesi” adlı çalışmada Silva-Vaz ve arkadaşları hastaneye yatışta şiddeti; en iyi belirlemede beyaz kan hücreleri sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı, mortaliteyi belirlemede ise Marshall Skorlama Sisteminin en yararlı olduğunu saptamışlardır.⁽¹²⁷⁾

Xiuzhong ve arkadaşlarının yaptığı “Azalmış lenfosit sayısı akut pankreatitte erken bir belirteçtir” adlı çalışmada Atlanta sınıflaması ile değerlendirilen hastalarda ağır pankreatit lenfosit oranlarının hafif pankreatit hastalarının lenfosit oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde çok daha az olduğunu saptamış ve ağır pankreatitin erken akut pankreatitlerde ayırıcı tanısının yapılmasında çok değerli bir parametre olduğunu saptamışlardır.⁽¹²⁸⁾

Li ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada azalmış lenfosit sayısının akut pankreatitte ağır hastalıkla ilişkili olduğunu bir kere daha belirtmiş bunun yanında periferik lenfosit apoptozundaki bozulmanın; akut pankreatitte enfeksiyöz komplikasyonlara yol açtığını söylemişlerdir. Bunun yanında monositlerin birçok sitokin ve immün modülatör salgılayarak pankreas ve distal organlara enflamatuar hücrelerin göçünü artırdığını ve azalan monosit sayılarının hayvan modellerinde akut pankreatitte koruyucu etki yarattığını belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada akut pankreatit sonucu hayatını kaybeden hastalarda daha düşük Lenfosit/monosit oranı bulmuşlar ve nötrofil/lenfosit oranı ile birlikte kullanıldığında prognostik değerinin arttığını belirtmişlerdir.⁽¹²⁹⁾

Son zamanlarda akut pankreatit şiddetinin belirlenmesinde immün sistemin rolünün daha net ortaya konmasından sonra; özellikle lenfositlerin alt tip analizlerinin, akut pankreatit şiddeti ile ilişkilendirilmesine yönelik araştırmalar artmıştır.

Bildiğimiz üzere CD4+ T hücreleri enflamasyon sırasında aktive olurlar ve sistemin doğal bir şekilde cevap vermesini, enfeksiyon gelişmemesini sağlarlar. Fakat fazla veya kontrolsüz aktive olmaları, sitokinler ve serbest oksijen radikalleri gibi toksik mediatörler salınımına neden olurlar. CD4+ ve CD+8 lenfositler T lenfositlerin;

yardımcı T hücreler (Th) ve sitotoksik T hücreleri (CTLs) adlarıyla iki ana alt grubudur. Yang ve arkadaşları yaptıkları “Periferik kanda CD4+ T hücrelerinin azalması sebat eden organ yetmezliği ile ilişkilidir” adlı çalışmalarında; kalıcı organ hasarı olan hastalarında 7. günde ölçülen IL-1B ve hs-CRP seviyelerinin geçici organ hasarı olan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. 1. günde ölçülen CD4+ T hücresi yüzdeleri ve CD4+/CD8+ oranlarının organ yetmezliği grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuç olarak azalmış CD4+ hücrelerinde düşmenin akut pankreatit hastalarında sebat eden organ hasarı grubunu belirlemede potansiyel bir belirteç olabileceğini savunmuşlardır.⁽¹³⁰⁾

Shi ve arkadaşları “Akut pankreatitte organ yetmezliği için yeni belirteçler: CD4+ T lenfositler ve CD19+ B lenfositler” adlı çalışmalarında; akut pankreatitli hastalarda organ yetmezliği grubunda CD4+ T hücrelerinin organ yetmezliği olmayan gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğunu ve CD19+ B lenfosit hücrelerinin ise yine organ yetmezliği olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Hesaplamalarında ise CD4+ T lenfositleri, CD19+ B lenfositleri ve bunların birlikte değerlendirilmesinin geleneksel olarak kullanılan APACHE II ve Ranson kriterleri ile aynı ölçüde sonuçlar verdiğini savunmuşlardır.⁽¹³¹⁾

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek oranlı CD4+ CD25+ CD127^{yüksek} hücrelere sahip olmanın akut pankreatit hastalarında çoklu organ yetmezliğine gitmede negatif belirteç olduğunu saptamışlardır. Bu hücrelerde yüksek değerlerin çoklu organ yetmezliği gelişmemesinin saptanmasında iyi bir belirteç olduğunu savunmuşlar ve ayrıca az sayıda NK hücrelerine sahip olmanın ikincil enfeksiyon gelişiminde risk olduğunu bulmuşlardır.⁽¹³²⁾

Lenfositler beyaz kan hücrelerinin önemli bir parçasıdır. Stres sonrası yükselir ve enflamatuar. Sebat eden lenfopeni acile başvuran ya da yoğun bakımda tedavi gören hastalar için progresif inflamasyon, bakteremi veya sepsisin bağımsız belirteçidir. Daha önceki araştırmalar lenfosit sayısının immün sistemin değerlendirilmesinde iyi önemli olduğunu ve iyi bir prognostik gösterge olduğunu saptamışlardır.⁽¹³³⁾

CD8+ kazanılmış immün sistemde rol almaktadır. Bu cevap intaselüler bakterileri virüsleri ve kanserleri perforin ve granülisin salgılayarak veya hücre yüzeyi iletilişimlerle öldürmek üzerinedir. Yapılan çalışmalarda CD8+ T hücrelerindeki

azalmanın akut pankreatitte enfeksiyonla ilişkili olduğunu ve akut pankreatitte koruyucu rol aldıklarını saptamışlardır.⁽¹³⁴⁾

Araştırmacılar CD4+/CD8+ oranında bozulmanın ikincil enfeksiyona işaret ettiğini göstermiştir. İlk yedi günde CD4+/CD8+ oranı ikincil enfeksiyon gelişen grupta yüksek olsa da 28. Günde bu oran anlamlı bir şekilde azalmıştır. Liu ve arkadaşları akut kompartman sendromunun bağırsaklardan geçişi bozduğunu ve bakterilerin bu sayede batin içine daha fazla translokasyon gösterdiğini belirtmiş bunun da ağır pankreatit hastalarında erken ölümle sonuçlandığını belirtmiştir. Bunun yanında ağır pankreatit hastalarında akut kompartman sendromu gelişiminin azalmış CD4+ T hücreleri ve azalmış CD4+/CD8+ oranı ile tahmin edilebileceğini saptamışlardır.⁽¹³⁵⁾

CD3+ T hücreleri, diğer T hücreleri için ko-reseptör olarak görev alır ve CD8+ sitotoksik T hücrelerini ve CD4+ yardımcı hücreleri aktive eder. Enflamatuar süreçlerde regülatör bir görev yapar. Bu durumda akut pankreatit gibi enflamatuar süreçlerle seyreden hastalıklarda sayısının artması beklenmektedir ve bu yönde çalışmalar mevcuttur. Fakat sayılarının akut pankreatit ciddiyetiyle ilişkisini gösteren bir çalışma şu an için yoktur.

CD4+CD25+/CD127- Treg hücreleri in vivo ve in vitro çalışmalarda immünsüpresif etki göstermektedir. Bu hücreler vücutta aktif olarak kendisi etki gösteren T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasını süprese ederek periferal immün tolerans gelişimde etkilidir. Bu yüzden bu hücreler immün sistemin düzenlenmesi ve enflamasyona gereğinden fazla yanıt verilmesini engellemede etkilidir. Akut pankreatit gibi durumlarda bu hücrelerin sayısı artarak otoimmün reaksiyonlardan ve aşırı bir enflamatuar yanıtta sistemi koruyabilmek için yükselmesi beklenir ve bu konuda yapılan araştırmalar da bu yöndedir.⁽¹³⁶⁾

Bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmekte ortalama yaşın pankreatitin ciddiyeti arttıkça arttığı görülmektedir. Yine alt grup analizi de incelenecek olursa hafif pankreatit grubu ile ağır pankreatit grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olması bunun güzel bir göstergesidir. Çalışmamızda da gruplar arasında yatış süresine göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ve hastalığın ciddiyeti arttıkça hastane yatış süresinin arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında hematokrit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Alt grup analizinde ise ağır pankreatit grubunda hafif pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır. Bunlar da bize pankreatit ciddiyeti arttıkça hematokrit değerinin arttığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da kreatinin değerleri ve potasyum düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır. Kreatinin düzeylerine bakacak olursak pankreatit ciddiyeti arttıkça kreatinin değerlerinin gözle görülür bir şekilde arttığı ve bunun da kötü prognoz göstergesi olduğu açıktır. Literatür incelendiğinde potasyumun ile akut pankreatit ciddiyetini karşılaştıran bir çalışma görülmemekle birlikte çalışmamızda potasyum düzeyinin ağır pankreatit grubunda hafif pankreatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Tüm bunlar incelendiğinde akut pankreatit sonrası çeşitli mekanizmalar ile gerçekleşen hipovoleminin öncelikle böbrek perfüzyonunu etkilediği ve bunun da böbrek fonksiyonlarını bozarak kreatinin değerlerinde yüksekliğe sebep olduğu aynı zamanda bozulan böbrek fonksiyonları nedeniyle potasyumun atılımının da azaldığı ve bu nedenle ağır pankreatit hastalarında yüksek seyrettiği düşünülmekte. Bu bilgi ışığında ağır pankreatit hastalarında sebat eden organ yetmezliğinin erken bulgusu olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın diğer sistemlerde yetmezlik olabileceğinin uyarıcısı olabildiği bu hastalarda akılda bulundurulması gerekmektedir.

Beyaz kan hücreleri immün sistemin ana hücreleridir ve bağışıklıkta anahtar rol alırlar. Birçok enflamatuvar durumda olduğu gibi akut pankreatit durumunda da artarlar. Farklı sonuçlar da çalışmalar olsa da genel olarak beyaz kan hücreleri akut pankreatit şiddetini belirlemede iyi bir belirteç olduğunu saptamışlardır. Çalışmalar arasındaki farklılığın beyaz kan hücrelerinin fizyolojik ve patolojik birçok durumdan etkilenmesi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızı inceleyecek olursak lökosit sayıları için gruplarımız arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Alt grup analizinde ise hafif pankreatit grubunda ağır pankreatit grubuna göre başlangıçta ölçülen lökosit sayısının daha düşük olduğu görülmektedir. Lökosit sayısının yüksekliği ile hastanın ağır pankreatite ilerleme olasılığı bu durumda ilişkilidir.

Biz de çalışmamızda lenfosit oranının akut pankreatitin ciddiyeti ile ilişkisini inceledik. Lenfosit oranı total beyaz kan hücrelerindeki lenfosit oranını belirtir ve genelde lenfosit sayımına göre daha stabil bir parametredir. Lenfosit oranı genellikle 20-40% arasında değişir. Çalışmamızda lenfosit oranını incelediğimizde lenfosit oranlarının ağır ve hafif pankreatit hastası grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğu görülmektedir. Bunun yanında pankreatit hastaları grubundakilerin kontrol grubuna göre daha düşük lenfosit oranlarına sahip olduğu da bulgularımız arasındadır. Buna göre lenfosit oranı akut pankreatit hastalarında başvuru anında bakılan kanda ağır pankreatit grubunu diğer gruplardan ayırmada yardımcı olacaktır.

Ayrıca yapmış olduğumuz çalışmada lenfosit/monosit oranlarında yapılan dördü grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. Yapılan alt grup analizlerinde ise; kontrol grubu ile hafif pankreatit grubu arasında, kontrol grubu ile orta pankreatit grubu arasında, kontrol grubu ile ağır pankreatit grubu arasında ve hafif pankreatit grubu ile ağır pankreatit grubu arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır. Değerler incelendiğinde ise hastalığın şiddeti arttıkça lenfosit/monosit oranının belirgin bir şekilde düştüğü ve en düşük değerler olan grubun ağır pankreatit grubu olduğu görülmektedir. Buna sebep olarak hastalığın ağırlığı arttıkça düşen lenfosit oranları ve artan monosit miktarı sonucu oluşan kontrolsüz enflamasyondaki artış olarak düşünülmektedir.

Çalışmamızda ağır pankreatit grubunda CD4+ T hücreleri anlamlı olarak azalmış olarak görüldü. Bu da bize CD4+ T hücrelerinin doğal bağışıklığın başlatılmasında kritik rol oynadığını ve anti enflamatuvar sitokinler salgıladığını göstermektedir. CD4+ hücrelerinin akut pankreatit kliniği başladığında görev yapmaya başladığı fakat devam eden süreçte vücutta anlamlı olarak azaldığı ve bunun da immün süpresyona ve bunun da enfeksiyonlara ve organ yetmezliğine yol açtığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda da CD4+ hücrelerin ağır pankreatit grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Bu düşüşün sebebinin ise belli bir süre sonra lenfositlerde meydana gelen artmış lenfosit apoptoz süreci olduğu ve bu sürede MOYS gelişmesi nedeniyle yeni lenfosit üretiminin de bozulmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatür bilgisinin aksine bizim çalışmamızda dördü grup analizinde CD8+ T hücre oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamaktaydı. Bu durumun bizim

çalışmamızdaki gruplar oluşturulurken toplanan örneklerin başvuru anında alınmasından kaynaklandığı düşünülmüştür; eğer örnekler 24 ve 48 saatlik takipler sonrasında alınmış olsaydı; ağır pankreatit grubunda düşme gözlemlenebileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda dördü grup analizinde CD4+/CD8+ oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte bu oranın ağır pankreatit hastalarında daha düşük olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda ise CD3+ oranları için yapılan dördü grup analizinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup; hafif pankreatit grubu ile ağır pankreatit grubu karşılaştırıldığında ağır pankreatit grubunda daha düşük değerler saptanmıştır ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kısacası CD3+ T hücrelerinin azalması otoregülasyonun bozulmasına ve ağır pankreatit gelişimine zemin hazırlamaktadır sonucu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda ise Treg (CD4+CD25+CD127-) hücreler üzerine yapılan dördü grup analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte hafif pankreatitten ağır pankreatite doğru Treg hücrelerinin yüzdesinde düşme görülmektedir. Yorum yapacak olursak bu Treg hücrelerinde azalma sonrası immün regülasyonun bozulması sonucu; SIRS sepsis gibi olayların yaşanabilmesi için uygun bir ortam oluşması ve bu hastalarda ağır pankreatit oluşumu görülmesi daha yüksek olasılık olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlamaları olarak, Covid-19 pandemisi sebebiyle çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve çalışmamızın mali yükünün artmasından dolayı daha fazla lenfosit alt grubunun çalışmaya dahil edilememesi sıralanabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamız akut pankreatit şiddetiyle hem lenfosit alt tiplerini hem de birçok laboratuvar parametrelerini birlikte değerlendiren çok az sayıdaki çalışmalardan biridir. Çalışmamız daha sonraki çalışmalara hem yol gösterici olabilecektir. Ayrıca

klirik pratiğimizde sıkça yararlandığımız bulguların akut pankreatit Şiddetinin sınıflamasında ne ölçüde kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda artmış lökosit sayısının ve azalmış lenfosit yüzdesinin ağır pankreatite işaret ettiği saptanmıştır. Kreatinin sonucunun yine ağır pankreatit hastalarında daha yüksek saptandığı görülmüştür. Daha önce çalışmalarda saptanmamış olsa da potasyum yüksekliği yine kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır. Hematokrit oranının ise ağır pankreatit grubunda hafif pankreatit grubuna göre anlamlı yüksek olduğu; bu nedenle yüksek hematokrit oranının kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. Yaş parametresinde ise ağır pankreatit grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir yükseklik mevcuttur, yaş arttıkça pankreatit kliğinin daha ağır seyretmektedir. Ağır pankreatit hastalarının hastane yatışı daha uzun olarak saptanmıştır.

CD4+ T hücre yüzdesinin azalması akut pankreatit hastalarında kötü prognoz göstergesi olarak saptanmış ve alt grup analizinde ağır pankreatit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. CD8+ T hücreleri için yapılan dörtlü grup analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. CD4+/CD8+ oranı için yapılan dörtlü grup analizinde anlamlı bir fark saptanmamıştır bunun yanında ağır pankreatit grubunda daha düşük olarak izlenmiŐtir. CD4+CD25+CD127- Treg hücreleri için yapılan alt dörtlü grup analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat ağır pankreatit grubunda bu hücre oranlarının diğer hücrelere göre daha düşük olduğu görülmüştür. CD3+ hücre yüzdesinin azalması akut pankreatit hastalarında kötü prognoz göstergesi olarak saptanmış ve alt grup analizinde CD3+ hücre analizinde hafif ağırlıktaki pankreatit grubuna göre ağır pankreatit grubunda anlamlı bir düşüklük saptanmıştır.

Sonuç olarak yüksek lökosit miktarı, düşük lenfosit oranı, yüksek hematokrit oranı, ileri yaşta olma, kreatinin yüksekliği, potasyum yüksekliği, CD4+ hücre oranı düşüklüğu, CD3+ hücre oranı düşüklüğu kötü prognoz göstergeleri olarak saptanmıştır. Birçok parametrenin ortak olarak bakılması ve akut pankreatit gibi hala çok mortal seyreden bir hastalığının tanısının erken konulması ve erken müdahale edilebilmesi için çalışmamız gelecek vadetmektedir. Daha geniş gruplarda ve daha fazla lenfosit alt tipleri ile yapılacak çalışmalar hastalığın ağır pankreatit hastalığının erken tanınmasında umut vaat etmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386(9988):85-96. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8
2. Lennartz S, Friedman V, Fadeyev D. The Smashing Book - Chapter 1: User Interface Design in modern applications. *Gastroenterology*. 2009;143(5):313. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.002.Burden
3. Bhatia M, Fei LW, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-144. doi:10.1159/000085265
4. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol*. 2000;190(2):117-125. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K
5. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: Epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(2):97-103. doi:10.1007/s11894-009-0016-4
6. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: Does gender matter? *Dig Dis Sci*. 2001;46(11):2470-2474. doi:10.1023/A:1012332121574
7. Badalov N , Baradarian R IK et al. Abstracts of Papers Submitted to the 37th Annual Meeting of the American Pancreatic Association and 13th Meeting of the International Association of Pancreatology Chicago , Illinois. 33(4):441-510.
8. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-371. doi:10.1097/00006676-199611000-00005
9. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14(1):1-20. doi:10.1186/s13017-019-0247-0
10. Kadiyala V, Suleiman SL, McNabb-Baltar J, Wu BU, Banks PA, Singh VK. The atlanta classification, revised atlanta classification, and determinant-based classification of acute pancreatitis which is best at stratifying outcomes? *Pancreas*. 2016;45(4):510-515. doi:10.1097/MPA.0000000000000477
11. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-1415. doi:10.1038/ajg.2013.218
12. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity

- than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89(2):163-171.
doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01972.x
13. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: Current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(4):356-362. doi:10.1159/000055834
 14. Banks PA, Freeman ML, Fass R, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
 15. De Bernardinis, Massimo MD; Violi, Vincenzo MD; Roncoroni, Luigi MD; Boselli, Adamo S. MD; Giunta, Alessandro MD; Peracchia AM. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2272-2283.
 16. Bergendal E. Intra-acinar trypsinogen activation is required for early pancreatic injury but not for inflammation during acute pancreatitis. *Bone*. 2008;23(1):1-7.
doi:10.1053/j.gastro.2011.08.033.Intra-acinar
 17. Mhatre V. Ho and Kelsey C. Martin J-AL. Role of Immune Cells and Immune-Based Therapies in Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Bone*. 2012;23(1):1-7.
doi:10.1053/j.gastro.2012.12.042.Role
 18. Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis. *Immunobiology*. 2012;217(6):616-621. doi:10.1016/j.imbio.2011.10.019
 19. Schefold JC. Measurement of monocytic HLA-DR (mHLA-DR) expression in patients with severe sepsis and septic shock: Assessment of immune organ failure. *Intensive Care Med*. 2010;36(11):1810-1812. doi:10.1007/s00134-010-1965-7
 20. Ueckert DN. A historical perspective. *Brush Manag Past, Present Futur*. 2004;38(4):99-120.
doi:10.4324/9781315178028-4
 21. MetterCC. History ofMedicine. *Philadelphia, PA TheBlakistonC*. Published online 1947.
 22. McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL et al. Harbinger or hermit? Pancreatic anatomy and surgery through the agesVpart. *1 World J Surg*. 2002;26(9):1175-1185.
 23. Howard JM HW. History ofthe Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. *New York, NY Kluwer Acad Publ*. Published online 2002.
 24. Howard JM, Hess W TW. Johann Georg Wirsung (1589Y1643) and the pancreatic duct: the prosector of Padua. *Italy JAm Coll Surg*. 1998;187:201-211.
 25. CD S. A historical perspective on the discovery of the accessory duct of the pancreas, the ampulla Fof Vater_ and pancreas divisum. *Gut*. 1986;27(2):203-212.

26. Oddi R. D'une disposition sphincter speciale de l'ouverture du canal choledoque. *Arch Ital Biol.* 1887;8:317-322.
27. Modlin IM KM. The Paradox of the Pancreas: from Wirsung to Whipple. *Hanover, Ger Politzki Print Prod.* Published online 2003.
28. N. T. Observationum medicarum Editio nova et actua [Medical Observations. New and Enlarged Edition]. *Amsterdam, the Netherlands;*. 1652;4.
29. N. T. Observationum medicarum libri tres [Three Books on Medical Observations]. *Amsterdam, the Netherlands: Ludovicum Elzevirum.* Published online 1641.
30. GB M. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque [Five Books on the Seats and Causes of Diseases as Discovered by the Anatomist]. *Venice, Italy Typogr Remondiniana.* Published online 1761.
31. A. P. Cours d'Anatomie me' dicale ou Ele'mens de l'Anatomie de l'Homme [Course in Medical Anatomy or Elements of Human Anatomy]. *Paris, Fr Baudoin;*. 1803;V.
32. Comfort M, Gambill E BA. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1946;6:238-276.
33. MW C. Serum lipase: its diagnostic value. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1935;10:810.
34. JH. R. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg.* 1997;21(2):136-142.
35. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology.* 2007;132(3):1127-1151. doi:10.1053/j.gastro.2007.01.055
36. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Ann Anat.* 2019;221:115-124. doi:10.1016/j.aanat.2018.09.008
37. Hou JW. Developmental biology: Frontiers for clinical genetics. *Acta Paediatr Taiwanica.* 1999;40(6):367. doi:10.1111/j.1399-0004.1998.tb03684.x
38. Casillas J, Levi JU, Quiroz AO, Ruiz-Cordero R, Garcia-Buitrago MT, Sleeman D. *Multidisciplinary Teaching Atlas of the Pancreas;* 2016. doi:10.1007/978-3-662-46745-9
39. Dubois PM. The Exocrine and Endocrine Pancreas: Embryology and Histology. Published online 1994:1-8. doi:10.1007/978-3-642-97487-8_1
40. Susan Standring; Neil R. Borley; et al. E. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice (41st ed.). *Philadelphia.* Published online 2016:1179-1189.
41. Okabayashi Y, Maddux BA, McDonald AR, Logsdon CD WJ and GI. Mechanisms of insulin-induced insulin-receptor downregulation. Decrease of receptor biosynthesis and mRNA

- levels. *Diabetes*. 1989;38:182-187.
42. HG. B. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. *Blackwell, Oxford*,. Published online 2008.
 43. Axis EE. Physiology of the pancreas. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:13-27. doi:10.1007/978-90-481-9060-7_2
 44. Petsimeri V, Papadopoulou O, Goulas K, Stathogiannis K. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2011;22:S74-S75. doi:10.1016/s0953-6205(11)60305-1
 45. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiology of acute pancreatitis today: The Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiol (English Ed)*. 2019;61(6):453-466. doi:10.1016/j.rxeng.2019.06.005
 46. Badat N, Millet I, Corno L, Khaled W, Boulay-Coletta I, Zins M. Revised Atlanta classification for CT pancreatic and peripancreatic collections in the first month of acute pancreatitis: interobserver agreement. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2302-2310. doi:10.1007/s00330-018-5906-0
 47. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(3):118-124. doi:10.20452/pamw.1627
 48. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
 49. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016;59(2):128-140. doi:10.1503/cjs.015015
 50. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):649-656. doi:10.1001/archinte.168.6.649
 51. Hanck C SM. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol Dept Med IV (Gastroenterology), Univ Hosp Heidelb Mannheim, Ger*. 1997;32(7):625.
 52. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ DE. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1991;100:296.
 53. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):738-746. doi:10.1002/hep.20616
 54. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum

- triglyceride levels in early acute pancreatitis: A retrospective study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):1-7. doi:10.1186/s12944-017-0517-3
55. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc.* 2012;45(3):305-312. doi:10.5946/ce.2012.45.3.305
 56. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, et al. Complications Associated With Double Balloon Enteroscopy at Nine US Centers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1177-1182.e3. doi:10.1016/j.cgh.2009.07.005
 57. DW R. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;219(6).
 58. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2000;106(6):773-781. doi:10.1172/JCI9411
 59. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW RH. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;219(20).
 60. RA P. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol.* 1991;9(31).
 61. A K. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;40(1):1.
 62. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, Gerard C SM. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(5).
 63. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: Animal models and recent advances in basic research. *Pancreas.* 2007;34(1):1-14. doi:10.1097/01.mpa.0000246658.38375.04
 64. Rodolfo Alberto Kölliker Frers MO-L, María Inés Herrera, Sabrina Porta VC, Eduardo Kerzberg LU and FC. Immune-Mediated Inflammation: Human T CD4 Helper Lymphocyte Diversity and Plasticity in Health and Disease. *Cells Immune Syst.* Published online 2016:1-13. <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
 65. Belizário JE, Brandão W, Rossato C, Peron JP. Thymic and Postthymic Regulation of Naïve CD4+ T-Cell Lineage Fates in Humans and Mice Models. *Mediators Inflamm.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/9523628
 66. Henkart PA CM. CD8+ effector cells. *Adv Immunol.* 2004;(83):233.
 67. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation.* 2018;41(4):1115-1127. doi:10.1007/s10753-018-0739-1

68. Agarwal N PC. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *Gastroenterologist*. 1993;1(2):115.
69. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113(3):899-903. doi:10.1016/S0016-5085(97)70185-9
70. Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2003;124(3):725-736. doi:10.1053/gast.2003.50099
71. Andersson R WX. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore*. 1999;28(1):141.
72. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg*. 1994;167(1):201-207. doi:10.1016/0002-9610(94)90074-4
73. Peng L, Wu LG, Li B, Zhao J, Wen LM. Early enteral nutrition improves intestinal immune barrier in a rat model of severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(11):681-687. doi:10.1002/jhbp.358
74. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(5):523-530. doi:10.1097/MOG.0b013e328363e399
75. Hall JC, Crawford HC. The conspiracy of autophagy, stress and inflammation in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):495-499. doi:10.1097/MOG.0000000000000097
76. Whitley EM. *Comparative Pancreatic Pathology*. Elsevier Inc.; 2014. doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.03415-8
77. Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, Jon C. Aster and JAP. *Robbins Basic Pathology. Tenth Edition.*; 2018.
78. Swaroop VS, Chari ST CJ. Severe acute pancreatitis. *JAMA*. 2004;291(23):2865.
79. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):479-496. doi:10.1038/s41575-019-0158-2
80. Lankisch PG BP (Eds). Acute pancreatitis: Diagnosis. In: *Pancreatitis. Springer-Verlag, New York*. Published online 1998:75.
81. Lankisch PG, Schirren CA KE. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol*. 1991;86(3):322.
82. Lankisch PG, Müller CH, Niederstadt H BA. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(7):872.
83. Kesavan CR, Pitchumoni CS MW. Acute painless pancreatitis as a rare complication in Legionnaires disease. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(3):468-469.

84. Mookadam F CM. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1386.
85. Dickson AP IC. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obs.* 1984;159(4):343-347.
86. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC DC. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(3):413.
87. Basnayake C, Ratnam D. Abnormal laboratory results: Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr.* 2015;38(4):128-130. doi:10.18773/austprescr.2015.043
88. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1309-1318. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x
89. Fortson MR, Freedman SN WP 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(12):2134.
90. Frank B GK. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):463-469.
91. Huang QL, Qian ZX LH. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatology.* 2010;57(102-103):1295-1299.
92. Toouli J, Bassi C, Telford J, Freeny P. Guidelines Pancreatitis Aguda 2002. 2002;17:1-25. papers://d55905fe-9b37-4a1d-b1da-1e391d512486/Paper/p320
93. Casillas J, Levi JU, Quiroz AO, Ruiz-Cordero R, Garcia-Buitrago MT, Sleeman D. *Multidisciplinary Teaching Atlas of the Pancreas.*; 2016. doi:10.1007/978-3-662-46745-9
94. Thoeni RF. Imaging of Acute Pancreatitis. *Radiol Clin North Am.* 2015;53(6):1189-1208. doi:10.1016/j.rcl.2015.06.006
95. Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, et al. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):252. doi:10.4291/wjgp.v5.i3.252
96. Koo BC, Chinogureyi A, Shaw A. Imaging acute pancreatitis. *Br J Radiol.* 2010;83(986):104-112. doi:10.1259/bjr/13359269
97. Morgan DE. Imaging of Acute Pancreatitis and Its Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1077-1085. doi:10.1016/j.cgh.2008.07.012
98. Scaglione M, Casciani E, Pinto A, Andreoli C DV, M GG. Imaging assessment of acute pancreatitis: a review. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008;29:322-340.
99. Kapetanios DJ. ERCP in acute biliary pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(1):25.

doi:10.4253/wjge.v2.i1.25

100. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, Rohner A, Hadengue A MP. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg.* 2002;26(5):612.
101. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 2006;33(4):336-344. doi:10.1097/01.mpa.0000236727.16370.99
102. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: When to be concerned? *Pancreatology.* 2003;3(2):102-110. doi:10.1159/000070077
103. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: Characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* 2001;22(3):274-278. doi:10.1097/00006676-200104000-00008
104. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Dig Liver Dis.* 2014;46(5):446-451. doi:10.1016/j.dld.2014.01.158
105. Wilson C, Heads A, Shenkin A IC. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76(2):177.
106. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2002;25(4):331-335. doi:10.1097/00006676-200211000-00002
107. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
108. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1247-1251. doi:10.1016/j.cgh.2009.08.012
109. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):435-441. doi:10.1038/ajg.2009.622
110. Group W, Apa IAP, Pancreatitis A. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 SUPPL. 2):1-15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
111. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1272-1281. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.075

112. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7). doi:10.1002/14651858.CD009179.pub2
113. Jones Q, Walden A. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *J Intensive Care Soc.* 2011;12(4):338-339. doi:10.1177/175114371101200422
114. Laws HL KR 3rd. Infection., Acute pancreatitis: management of complicating. *Am Surg.* 2000;66(2):145.
115. Shukla J. Flow cytometry : An Introduction and Application to Cytology. 2018;(December). https://www.researchgate.net/publication/329450901_Flow_cytometry_An_introduction_and_application_to_cytology
116. McKinnon KM. Flow cytometry: An overview. *Curr Protoc Immunol.* 2018;2018(February):5.1.1-5.1.11. doi:10.1002/cpim.40
117. Imamura T, Tanaka S, Yoshida H, et al. Significance of measurement of high-sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2002;37(11):935-938. doi:10.1007/s005350200157
118. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: Timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):784-789. doi:10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0
119. Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis – is interval change in CRP an additional indicator of severity? *Hpb.* 2017;19(10):874-880. doi:10.1016/j.hpb.2017.06.001
120. Hong W, Lillemoe KD, Pan S, et al. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *J Transl Med.* 2019;17(1):1-9. doi:10.1186/s12967-019-1903-6
121. Pezzilli R, Billi P M-LA. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepatogastroenterology.* 1998;Sep-Oct;45(1859):64.
122. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, treatment, and outcome of acute pancreatitis in Thailand: the first comprehensive review using revised atlanta classification. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/3525349
123. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(44):7018-7023. doi:10.3748/wjg.v11.i44.7018
124. GJATA ALA. The Importance of Haematocrit in Prediction of Severe Acute Pancreatitis. *Int J Sci Res.* 2016;5(7):1079-1081. <https://www.ijsr.net/archive/v5i7/ART2016404.pdf>
125. Wan J, Shu W, He W, et al. Serum creatinine level and APACHE-II score within 24 h of admission are effective for predicting persistent organ failure in acute pancreatitis.

Gastroenterol Res Pract. 2019;2019. doi:10.1155/2019/8201096

126. Popa CC, Badiu DC, Rusu OC, Grigorean VT, Neagu SI, Strugaru CR. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis. *J Med Life.* 2016;9(4):413-418. doi:10.22336/jml.2016.0416
127. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, et al. Evaluation of prognostic factors of severity in acute biliary pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):1-18. doi:10.3390/ijms21124300
128. Qi X, Yang F, Huang H, et al. A reduced lymphocyte ratio as an early marker for predicting acute pancreatitis. *Sci Rep.* 2017;7(415):1-7. doi:10.1038/srep44087
129. Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(3):1-8. doi:10.1136/bmjopen-2016-013206
130. Yang Z, Zhang Y, Dong L, et al. The reduction of peripheral blood CD4+ T cell indicates persistent organ failure in acute pancreatitis. *PLoS One.* 2015;10(5):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0125529
131. Shi C, Hou C, Zhu X, et al. New Predictor of Organ Failure in Acute Pancreatitis: CD4+ T Lymphocytes and CD19+ B Lymphocytes. *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/1012584
132. Wang W, Xiang HP, Wang HP, Zhu LX, Geng XP. CD4 + CD25 + CD127 high cells as a negative predictor of multiple organ failure in acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2017;12(1):1-9. doi:10.1186/s13017-017-0116-7
133. Shen X, Sun J, Ke L, et al. Reduced lymphocyte count as an early marker for predicting infected pancreatic necrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1). doi:10.1186/s12876-015-0375-2
134. Churlaud G, Pitoiset F, Jebbawi F, et al. Human and mouse CD8+CD25+FOXP3+ regulatory T cells at steady state and during interleukin-2 therapy. *Front Immunol.* 2015;6(MAR):2-11. doi:10.3389/fimmu.2015.00171
135. Liu Y, Wang L, Cai Z, et al. The decrease of peripheral blood CD4+ T cells indicates abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *PLoS One.* 2015;10(8):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0135768
136. Minkov GA, Yovtchev YP, Halacheva KS. Increased Circulating CD4+CD25+CD127low/neg Regulatory T-cells as a Prognostic Biomarker in Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2017;46(8):1003-1010. doi:10.1097/MPA.0000000000000894