



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YATAK BAŞI AKUT PANKREATİT ŞİDDET
İNDEKSİNİN (BISAP) REVİZE ATLANTA
SINIFLAMASINA GÖRE AKUT PANKREATİTİN
ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

DR. Işıl ÇÖLÜOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YATAK BAŞI AKUT PANKREATİT ŞİDDET
İNDEKSİNİN (BISAP) REVİZE ATLANTA
SINIFLAMASINA GÖRE AKUT PANKREATİTİN
ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

Dr. Işıl ÇÖLÜOĞLU

Tez Danışmanları:

Doç. Dr. Ömer Burçak BİNİCİER

Doç. Dr. Cengiz CEYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim annem Tülin Köseli, babam İbrahim Köseli ve kardeşim Halil Efe Köseli'ye;

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim, tezimin yazım aşamasında da desteğini esirgemeyen eşim Dr. Emre Çölüoğlu'na;

Tezimin hazırlanmasında ve diğer her aşamasında yardımları ile bana destek olan tez danışmanım ve benim için bir abi olan Doç. Dr. Ömer Burçak Binicier'e;

Asistanlığım boyunca bize her zaman destek olan hoşgörülü ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan iç hastalıkları kliniği eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Cengiz Ceylan ve hocamız Prof. Dr. Harun Akar'a, klinik tecrübelerini her daim benimle paylaşan, asistanlık sürecimde bir abla olarak da yanımda olan Başasistan Sibel Demiral Sezer ve Doç. Dr. Gözde Derviş Hakim'e ve bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım diğer tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Asistanlığında tanıştığım ve bundan sonra her zaman yanımda olacaklarını bildiğim dostlarım Dr. Elif Ertürk, Dr. Ferahnaz Badem, Dr. Zülal Arıcı, Dr. Elif Bacaksız, Dr. Ezgi Us, Dr. Beste Öztepe, Dr. Yalkın Dalda, Melis Dalda ve ablam Uzm. Dr. Aybuke Olgun'a ve kız kardeşlerim Naile Merve Güven ve Elif Tuğçe Solmaz'a teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AAP	: Alkole Bağlı Pankreatit
AP	: Akut Pankreatit
APACHE	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BAP	: Biliyer Akut Pankreatit
BISAP	: Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
BY	: Böbrek Yetmezliği
C 5	: Kompleman 5
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör
CRP	: C Reaktif Protein
CTRC	: Kimotripsin C
CTSI	: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
DIC	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DM	: Diyabetes Mellitus
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HAP	: Hiperlipidemiye Bağlı Pankreatit
HAPS	: Harmless Acute Pancreatitis Score
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
İAP	: İdiopatik Akut Pankreatit
İÖP	: İntersitisyel Ödematöz Pankreatit
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

MAP	: Hafif Akut Pankreatit
MODS	: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MSAP	: Orta Şiddetli Akut Pankreatit
NfKB	: Nücleer faktor kappa B
NP	: Nekrotizan Pankreatit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
OİP	: Otoimmün Pankreatit
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PEP	: Post-ERCP Pankreatit
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
RAC	: Revize Atlanta Klasifikasyonu
PRSS-1	: Serin proteaz 1 Geni
SAP	: Şiddetli Akut Pankreatit
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOD	: Oddi Sfinkter Disfonksiyonu
SPINK -1	: Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TAP	: Tripsinojen Aktivasyon Peptidi
TGF b	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü B
TLR	: Toll-Like Reseptör
USG	: Ultrasonografi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
-----------------------	---

2. GENEL BİLGİLER	3
-------------------------	---

2.1. PANKREAS BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	3
---	---

2.2. AP	4
---------------	---

2.2.1.Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
---------------------------------------	---

2.2.2.Etiyoloji	4
-----------------------	---

2.2.3.Patofizyoloji	8
---------------------------	---

2.2.4. Semptom ve Bulgular	10
----------------------------------	----

2.2.5. Laboratuvar Bulguları	11
------------------------------------	----

2.2.6. Radyolojik bulgular	12
----------------------------------	----

2.2.7. AP Sınıflandırılması ve Skorlama Sistemleri.....	13
---	----

2.2.7.1. AP Sınıflandırılması	14
-------------------------------------	----

2.2.7.2. AP Skorlama Sistemleri	16
---------------------------------------	----

2.2.8. AP Komplikasyonları	21
----------------------------------	----

2.2.8.1. Lokal Komplikasyonlar	21
--------------------------------------	----

2.2.8.2.Sistemik komplikasyonlar	23
--	----

2.2.9. Tedavi.....	24
--------------------	----

3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
-----------------------------	----

4. BULGULAR.....	29
------------------	----

4.1.DEMOGRAFİK VERİLER VE KOMORBİD HASTALIKLAR	29
--	----

4.2. ETİYOLOJİ.....	29
---------------------	----

4.3. HASTALIK ŞİDDETİ VE MORTALİTE ORANLARI	30
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR	42
EKLER.....	56
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU	56
EK 2. TEZ ONAY FORMU.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	AP etioloji	5
Tablo 2.	Atlanta Sınıflandırması-1992	14
Tablo 3.	Revize Atlanta sınıflaması	15
Tablo 4.	Modifiye Marshall Skorlaması Sistemi	15
Tablo 5.	Ranson Kriterleri	16
Tablo 6.	BISAP Skorlaması.....	17
Tablo 7.	SIRS Kriterleri.....	18
Tablo 8.	Balthazar Skoru	20
Tablo 9.	Modifiye Mortelet Skorlaması	20
Tablo 10.	Hastaların Komorbid Hastalık Dağılımı	29
Tablo 11.	Cinsiyetlere göre etioloji dağılımı.....	30
Tablo 12.	RAC'na göre mortalite dağılımı.....	31
Tablo 13.	BISAP skorlamasına göre mortalite dağılımı.....	31
Tablo 14.	Komorbid hastalıklar ve mortalite arasındaki ilişki	32

ÖZET

Giriş: Akut pankreatit (AP) artan yaşam süresi, obezite, alkol kullanımı, hiperlipidemi, ilaç kullanımı gibi faktörler ve tanısal yöntemlerin kullanımının artmasına bağlı insidansı artış gösteren önemli bir gastrointestinal klinik hadisedir. Hastalıkta artan insidansa rağmen erken tanı yöntemleri ve hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ile son dekatlarda hastanede yatış süresi, maliyet ve mortalite oranlarında azalmalar bildirilmektedir. Genel olarak AP’de mortalite %2-5 olarak görülmekte ve bu oran şiddetli formunda %20-30 olarak bildirilmektedir.

AP prognozu ve hastalık şiddeti değerlendirmeye yönelik birçok skorlama sistemi (Ranson kriterleri, Modifiye Glasgow skorlaması, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II-IV vs.) bulunmaktadır. Tüm bu skorlama sistemleri ile yapılan çalışmalarda morbidite ve mortalite oranlarının altta yatan etiyolojiden bağımsız, hastalık şiddeti ve 48 saatten uzun süren organ yetmezliği tablosu ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Bu skorlama sistemlerinin kompleks yapıları ve kullanım zorlukları nedeniyle AP’de yatak başı hastalık şiddeti indeksi (BISAP) gibi skorlama sistemlerinin kullanımı artış göstermiştir. BISAP, hastanın başvuru esnasında hastalığının prognoz ve ciddiyetini belirlemeye yarayan basit, kullanışlı yeni bir skorlama sistemidir.

Amaç: Ülkemizde BISAP skorlama sisteminin etkinliğine yönelik geniş hasta sayılı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı AP’de yaş, cinsiyet, pankreatit tipi ve komorbid hastalıkların mortalite üzerine etkisi ile birlikte, hastalık prognozu ve ciddiyetini göstermede etkinliği kanıtlanmış olan fakat 48. saatten sonra değerlendirilebilirliği olan Revize Atlanta Sınıflaması (RAC) baz alınarak, BISAP skorlama sisteminin akut pankreatit şiddetini ön görmedeki yerini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2013-Aralık 2020 tarihleri arasında acil servise karın ağrısı ile başvuran, 18 yaş ve üzeri, AP tanısı alarak yatışı yapılan hastalar dahil edilecek şekilde hasta bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak tarama yapıldı. Çalışmaya AP tanı kriterlerini karşılayan 1000 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru anındaki BISAP skorları kaydedildi. Organ yetmezliği ve komplikasyon

varlığı araştırılarak RAC'na göre pankreatit sınıflandırması yapıldı. Organ yetmezliği Modifiye Marshall skora sistemi kullanılarak belirlendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, komorbid hastalıkları, pankreatit öyküleri, etiyolojileri, BISAP skorları, RAC'na göre hastalık şiddeti, hastanede yatış süreleri ve mortalite oranları kaydedildi.

Bulgular: Mortalite açısından cinsiyet ve etiyolojiye göre gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.157$ ve $p<0.05$). Cox regresyon tek değişkenli analizde ileri yaş (> 65 y) ($p=0.003$), hipertansiyon (HT) ($p=0.007$), iskemik kalp hastalığı ($p=0.001$) ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenirken, diabetes mellitus (DM) ($p=0.336$), hiperlipidemi (HL) ($p=0.593$), serebrovasküler hastalık (SVH) ($p=0.95$), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)/astma ($p=0.209$), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ($p = 0.209$), malignite ($p=0.101$), cinsiyet ($p=0.171$), mekanik/mekanik dışı nedenler ($p = 0.261$) ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Çoklu regresyon analizinde koroner arter hastalığı (KAH)'nın mortaliteyi bağımsız olarak 3.2 kat arttırdığı (% 95 CI; 1.5-6.5; $p = 0.001$) görülmüştür. BISAP skoru 3 ve üzerinin RAC'na göre şiddetli akut pankreatit (SAP)'li hastaları göstermedeki sensitivitesi %79, spesifitesi %91, pozitif prediktif değeri (PPV) %69, negatif prediktif değeri (NPV) %94 olarak görüldü ($kappa=0.85$).

Sonuç: Çalışmamızda AP hastalarında ileri yaş (<65), iskemik kalp hastalığı ve HT varlığının mortalitede artışla ilişkili olduğu görülmüştür. DM, KBY, HL, SVH, KOAH/astım, malignite, cinsiyet ve etiyoloji ile mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların BISAP skorları RAC sınıflaması ile karşılaştırıldığında BISAP 3 ve üzerinde SAP'li hastaları saptamada %79 sensitivite ve %91 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür.

ABSTRACT

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is an important gastrointestinal clinical event with an increased incidence due to factors such as increased life expectancy, obesity, alcohol use, hyperlipidemia, drug use and the use of diagnostic methods. Despite the increasing incidence of the disease, with early diagnosis methods and understanding of the pathophysiology of the disease, decreases in hospital stay, cost and mortality rates have been reported in recent decades. In general, mortality in acute pancreatitis is 2-5%. This rate is reported as 20-30% in its severe form.

There are many scoring systems (Ranson Criteria, Modified Glasgow Score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-IV etc.) to evaluate AP prognosis and disease severity. In studies conducted with all these scoring systems, it was observed that morbidity and mortality rates were closely related to disease severity and organ failure for more than 48 hours, independent of the underlying etiology. The use of scoring systems such as the the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) has increased in acute pancreatitis due to the complex nature of these scoring systems and the difficulties of using them. BISAP is an easy, cheap and new scoring system that helps to determine the prognosis and severity of the disease at admission.

Objective: There is no study with a large number of patients on the effectiveness of the BISAP scoring system in our country. The aim of our study is to investigate the role of the BISAP scoring system in predicting the severity of acute pancreatitis, based on the Revised Atlanta Criteria, which has proven efficacy in showing the prognosis and severity of the disease, but can be evaluated after 48 hours, together with the effect of age, gender, etiology and comorbid diseases on mortality in acute pancreatitis.

Materials and Methods: This study was designed as a single center, retrospective, cross-sectional, descriptive study. Patients who were admitted to the emergency department with abdominal pain, 18 years of age and older, hospitalized with a diagnosis of AP between January 2013 and December 2020 at the T.C. University of Health Sciences, İzmir Tepecik Health Application and Research Center were retrospectively screened through the patient information management system.

1000 patients were included in the study. The patients were diagnosed with acute pancreatitis by evaluating typical abdominal pain, elevation of serum amylase and lipase, and abdominal imaging. The BISAP scores of the patients at the time of admission were recorded. Pancreatitis was classified according to Revised Atlanta Criteria (RAC) by investigating the presence of organ failure and complications. Organ failure was determined using the Modified Marshall scoring system. Patients' age, gender, comorbid diseases, pancreatitis histories, etiology, BISAP scores, disease severity according to RAC, length of hospital stay and mortality rates were recorded.

Results: According to the analysis made; There was no statistically significant difference between genders in terms of mortality ($p = 0.157$). In terms of mortality rates, no statistically significant difference was found between the groups separated according to etiology ($p < 0.05$). In the Cox regression univariate analysis, a statistically significant relationship was observed between advanced age (> 65) ($p = 0.003$), hypertension (HT) ($p = 0.007$), ischemic heart disease ($p = 0.001$) and mortality, whereas diabetes mellitus (DM) ($p = 0.336$), hyperlipidemia (HL) ($p = 0.593$), cerebrovascular disease (CVD) ($p = 0.95$), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / asthma ($p = 0.209$), chronic renal failure (CRF) ($p = 0.209$), malignancy ($p = 0.101$), gender ($p = 0.171$), mechanical / non-mechanical causes ($p = 0.261$) and mortality was not found to be statistically significant. In the multiple regression analysis, it was seen that coronary artery disease (CAD) increased mortality independently 3.2 times (95% CI; 1.5-6.5; $p = 0.001$). According to the RAC classification of BISAP score 3 and above, the sensitivity in detecting patients with severe acute pancreatitis (SAP) was 79%, the specificity was 91%, positive predictive value (PPV) was 69% and negative predictive value (NPV) was 94%. ($\kappa = 0.85$).

Conclusion: In our study, it was determined that advanced age (< 65), ischemic heart disease and the presence of HT were associated with increased mortality in patients. No relationship was found between DM, CRF, HL, LVH, COPD / asthma, malignancy, gender, etiology and mortality. When the BISAP scores of the patients were compared with the RAC classification, it was seen that they had 79% sensitivity and 91% specificity in detecting patients with SAP, BISAP 3 and more.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) tüm dünyada en sık hastane yatışı gerektiren gastrointestinal sistem (GİS) ilişkili hastalıktır. Tanısı üst abdomen ağrısı, serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinde 3 katın üzerinde yükseklik ve pankreatit lehine görüntüleme bulgusu olması kriterlerinden iki tanesinin varlığı ile konulur (1). Etiyolojide en sık görülen biliyer nedeni AP'ler tüm vakaların %40-70'ini oluşturur. Alkol ve hipertrigliseridemi biliyer nedenlerden sonra en sık görülen sebeplerdendir. İatrojenik (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), çift balon endoskopi, vs.), otoimmün, genetik ve ilaç ilişkili nedenler, hiperkalsemi ve enfeksiyöz hastalıklar da etiyolojide yer almaktadır (2).

AP'nin artan yaşam süresi, obezite, alkol kullanımı, hiperlipidemi, ilaç kullanımı gibi faktörler ve tanısal yöntemlerin kullanımının artmasına bağlı insidansında artış görülmektedir (3). Hastalıkta artan insidansa rağmen erken tanı yöntemleri ve hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ile son dekatlarda hastanede yatış süresi, maliyeti ve mortalite oranlarında azalmalar bildirilmektedir (4-8).

AP'nin mortalite oranları 1980'li yıllardan bu yana %10'lardan %5'lere gerilemiştir ancak şiddetli hastalık seyrinde mortalite oranları %5-20'lerde bildirilmektedir (9). Multiorgan yetmezliği durumunda %30 olarak belirtilen mortalite oranı bu tablonun 48 saatin üzerinde devam etmesi durumunda %50'ye ulaşmaktadır (9).

Günümüzde hastalığın şiddetinin belirlenmesi için kullanılan Revize Atlanta Sınıflamasına (RAC) göre AP hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılır. Bu sınıflamada lokalize ve sistemik komplikasyonlar, organ yetmezliği varlığı ve mevcut organ yetmezliğinin süresi değerlendirilir. Hafif AP (MAP)'de organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonlar görülmezken orta şiddetli AP (MSAP)'de 48 saatten kısa süren organ yetmezliği ve persistan organ yetmezliği olmadan lokal ve sistemik komplikasyon varlığından bahsedilir. Şiddetli AP (SAP)'de persistan (>48 saat) bir veya multipl organ yetmezliği söz konusudur (10).

AP prognozu ve hastalık şiddeti değerlendirmeye yönelik birçok skorlama sistemi (Ranson Kriterleri, Modifiye Glasgow Skorlaması, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II-IV vs.) bulunmaktadır. Tüm bu skorlama

sistemleri ile yapılan çalışmalarda morbidite ve mortalite oranlarının altta yatan etiyolojiden bağımsız, hastalık şiddeti ve 48 saatten uzun süren organ yetmezliği tablosu ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür.

Bu skorlama sistemlerinin kompleks yapıları ve kullanım zorlukları nedeniyle AP’de yatak başı hastalık şiddeti indeksi (BISAP) gibi skorlama sistemlerinin kullanımı artış göstermiştir. BISAP hastanın başvuru esnasında hastalığının prognoz ve ciddiyetini belirlemeye yarayan yeni bir skorlama sistemidir. Daha önce birçok çalışmada BISAP skorlama sisteminin uygun, kolay ve ucuz bir yöntem olarak AP’nin şiddetini belirlediği onaylanmıştır (11, 12). BISAP skorlamasında hastanın başvuru anında bakılan kan üre azotu (BUN), mental durum, sistemik inflamatuvar yanıt, yaş (>60) ve plevral efüzyon varlığı değerlendirilir.

Bu tezde amacımız AP’li hastalarda yaş, pankreatit tipi ve komorbid hastalıkların mortalite üzerine etkisi ile birlikte AP’de hastalık prognozu ve ciddiyetini göstermede etkinliği kanıtlanmış olan fakat 48. saatten sonra değerlendirilebilirliği olan RAC baz alınarak, BISAP skorlama sisteminin AP şiddetini ön görmedeki yerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Pankreas bezi Lumbar 2 vertebra düzeyinde retroperitonda bulunan, anatomik olarak unsinat proçes, baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 kısımdan oluşan endokrin ve ekzokrin salgı özelliği olan bir bezdir (13).

Pankreas bezinin büyük çoğunluğunu oluşturan asiner hücrelerinde sindirimde görev alan ekzokrin salgılar sentez edilip salgılanırken, endokrin hormonları langerhans adacık hücreleri olarak bilinen 5 grup hücreden sentezlenir. Bunlar alfa, beta, delta, epsilon ve upsilon olarak adlandırılan, insülin, glukagon, somatostatin, ghrelin ve pankreatik polipeptik salgılanmasından sorumlu hücrelerdir (14). Sentezlenen hormonlar kendilerine komşu olan kapillerlere ve buradan sisteme aktarılır.

Beta hücrelerinden sentezlenen insülin 51 aminoasitten oluşan anabolik bir hormondur. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında birçok görev alır. Preproinsülin formunda sentezlenir ve sonrasında c-peptid ayrılmasıyla insüline dönüşerek salgılanır. Alfa hücrelerinden sentezlenen glukagon hormonu ise 29 aminoasitlik bir zincirden oluşur ve karbonhidrat metabolizma üzerine etkisi insülin etkisinin tersine glukoneogenezi ve glikojenolizi artırarak kan glukoz seviyesini yükseltmektir (15). Somatostatin ise 14 aminoasitten oluşur. Aynı zamanda hipofizden sentezlenen growth hormon inhibe edici hormon olarak da bilinen somatostatin pankreasta delta hücrelerinden sentezlenir. İnsülin, glukagon, kolesistokinin, gastrin, motilin gibi birçok gastrointestinal hormonun parakrin etki ile inhibisyonunda rol alır GİS'in motilitesini azaltır (16, 17).

Pankreas asiner hücrelerinde protein, yağ ve nişastanın sindiriminde görevli günde yaklaşık 1,5 litre enzimden zengin ve bikarbonat içerikli sıvı üretimi olur. Bu sıvı renksiz, berrak, izotonik ve alkali yapıdadır. Bezin posteriorunda bulunan pankreas kanalı, koledok ile birlikte bu ekzokrin salgıları papilla yoluyla duodenuma boşaltır (18). Bu sekresyon başta kolesistokinin ve sekretin olmak üzere hormonal ve sinirsel olarak kontrol edilir. İçerisinde bulunan enzimler karbonhidrat sindirimi için pankreatik amilaz, yağlar için pankreatik lipaz, kolesterol esteraz, fosfolipaz ve proteinler için tripsin, kimotripsin ve karboksipeptidazdır. Bu proteolitik enzimler

inaktif olarak sentezlenip salgılandıklarında aktifleşirler. Böylece pankreasın enzimlerce hasarlanması engellenmiş olur (19).

2.2. AP

2.2.1.Tanımı ve Epidemiyolojisi

AP; pankreasın asiner hücrelerinde üretilen ekzokrin salgılar sonucu oluşan hasar ve buna bağlı inflamasyonla bu inflamasyona karşı gelişen lokal ve sistemik yanıtın neden olduğu tablodur. Epigastrik ve sırta yayılım gösterebilen karın ağrısı, serum lipaz ve/veya amilaz seviyesinde yükseklik ve abdomen görüntülemesinde AP lehine görüntüleme bulgusu varlığının bulunduğu üç kriterden ikisinin bulunması durumunda AP tanısı konur (20). AP’de hafif pankreas ödeminden organ yetmezliklerine kadar ilerleyebilen geniş bir klinik seyir olabilir (21).

Yıllık AP insidansı dünya çapında 100.000’de 4,9 ila 73,4 vaka arasında değişmektedir (22). Yaşla birlikte insidansında artış görülmektedir (23). Hastane yatışı gerektiren en yaygın GİS ilişkili tanı olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık 250.000’den fazla AP nedeni yatış olmakla, birlikte tahmini maliyeti yıllık 2,6 milyar dolar olarak açıklanmıştır (24).

2.2.2.Etiyoloji

AP insidansı ve etiyolojisi ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar gösterse de biliyer AP (BAP) ve Alkole bağlı AP (AAP) sıklıkla ilk iki sırayı oluşturan (%60-80) etiyolojik faktörlerdir (25). Güney Avrupa ülkelerinde BAP ön planda iken, doğu Avrupa ülkelerinde AAP ön plana çıkmaktadır. Kuzey ve Batı Avrupa’da ise BAP ve AAP benzer oranlarda görülmektedir (25). Güney Kore’de AAP ilk sırayı oluştururken, diğer Asya ülkeleri ve Arab yarımadasında BAP ön plana çıkmaktadır (26-31). Latin Amerika ülkelerinde özellikle BAP vakalarının neredeyse tüm vakaların ¾’ünü oluşturduğu bildirilmektedir (32). Ülkemizde Çalık ve ark.’ın 1980-2016 yılları arasındaki AP’li olguların derlemesinde BAP olguların %70’ini, idiopatik AP (İAP) vakaların %16’sını, AAP’nin %7, hiperlipidemiye bağlı AP (HAP)’nin % 4’ünü oluşturduğu bildirilmiştir (33).

AP’li hastalarda safra taşı varlığının gösterilmesi prevelansının yüksek olması ve tekrarlayan atakların önlenmesi açısından önemlidir. Görüntülemelerin bu

yönde yapılması ve uygun hastaların kolesistektomiye yönlendirilmesi ile atakların tekrarlanması ve biliyer komplikasyonların sıklığının azaltılması sağlanmış olur. BAP genellikle taşın çıkarılması veya spontan olarak kanaldan çıkması ile çözülen akut bir hadisedir (34-37). Beş mm'den küçük safra taşı olan (mikrolitiazis) veya safra çamuru olan hastaların biliyer pankreatit açısından daha yüksek riskli oldukları düşünülmektedir. Mikrolitiazis, oddi sfinkterinde fonksiyonel obstrüksiyon yaparak pankreatik kanalın hasarlanmasına yol açan safra ve pankreatik sekresyonların reflüsüne neden olur (23). BAP etiolojisinde ortak kanal teorisini reddeden ve duktal obstrüksiyona sekonder asiner hücre hiperstimülasyonu, tripsin salınımının tetiklenmesi ve buna bağlı pankreatik ve peripankreatik inflamasyona neden olduğu düşünülen çalışmalar da mevcuttur (38).

Tablo 1. AP etioloji

Mekanik/obstrüktif	Safra taşı, mikrolitiazis, tümör, crohn hastalığına bağlı stenoza, SOD, pankreas divisium, anüler pankreas
Metabolik	Alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi
Toksik- İlaç ilişkili	Akrep zehiri, organofosfatlar, azatioprin, asetilsalisilat, furosemid, tiyazid, izoniazid, anti-HIV ilaçlar
Enfeksiyonlar	Kabakulak virüsü, CMV, HSV, VZV, Coxsackie virüs, HBV, Mycoplasma, Salmonella, Leptospira, Legionella, Ascaris, Toxoplasma, Cryptosporidium
İyatrojenik	Post-ERCP, oddi sfinkter manometrisi
Genetik	Hereditör Pankreatit, Kistik Fibrozis, SPINK-1 mutasyonu
Vasküler	Koroner bypass, emboli, vaskülit
Diğer Nedenler	Travma, otoimmün pankreatit, idiyopatik

SOD=Oddi Sfinkter Disfonksiyonu, CMV=Sitomegalovirüs, HSV=Herpes Simpleks Virüsü, VZV=Varisella Zoster Virüs, HBV=Hepatit Bvirüsü, HIV=Human Immunodeficiency Virus, ERCP=Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi, SPINK=Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1

AAP'nin neden sadece uzun yıllar alkol alımı sonrasında ortaya çıktığı ve alkol kullanımını alışkanlığı olmayan kişilerde bir kez kullanımda gelişmediği net değildir. Ancak yine de bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar kolesistokine karşı duyarlılığın artması, zimojenlerde erken aktivasyona neden olması, toksik

metabolitlerin direkt etkisi gibi nedenler sayılmaktadır (39). Ayrıca oddi sfinkterini kasarak pankreatik kanalda duktal hipertansiyona neden olup pankreatik salgıların viskozitesinde artış yapmasıyla da tıkanıklığa sebep olarak pankreatite yol açabilir (40).

Hipertrigliseridemi %1-4 oranında AP ataklarının nedeni olarak belirtilmiştir (41). Aynı zamanda gebelik döneminde görülen pankreatitlerin yarısından fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Trigliserid seviyeleri 1000 mg/dl üzerinde olduğu pankreatit vakalarında lipemik pankreatit etiolojide düşünülmelidir. Patofizyolojisinde pankreatik lipaz ile trigliserid hidrolizi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin sebep olduğu hasar düşünülmektedir (42). Serum trigliserid seviyesi >1000 mg/dl olduğunda AP riski yaklaşık %5, >2000 mg/dl olduğunda ise yaklaşık %10'dur (43).

Nadir olarak rastlanan hiperkalsemiye sekonder AP'de kalsiyum depositlerinin pankreatik kanalda birikmesi veya kalsiyumun pankreasta tripsinojen aktivasyonuna sebep olması düşünülmektedir (44). Kortikosteroid, azotioprin, tiyazid diüretikleri gibi ilaçlar ise asiner hücre hasarı oluşturarak AP'ye neden olur (21).

AP, ERCP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur (45). Klinik olarak genellikle hafif veya orta şiddette görülürken, ortalama %10 vakada seyri ağır ve ölümcül olabilir. Post-ERCP pankreatit (PEP) için en iyi bilinen risk faktörleri oddi sfinter disfonksiyonu olması, daha önceden pankreatit geçirmiş olmak gibi hasta ilişkili ve precut sfinkterotomi, pankreas enjeksiyonu yapılması gibi prosedür ilişkili risk faktörleridir. PEP, ERCP işleminden 24 saat sonra serum amilaz değerinin normalin 3 katının üzerinde olması, hastaneye yatış gerektiren veya planlanan yatış süresini uzatan klinik pankreatit gelişmesi olarak tanımlanır. İşlemden 2-4 saat sonra bakılan serum amilaz değerinin normalin üst sınırının 1,5 kat altında olması PEP'den uzaklaştırırken, 4-6 saat sonra bakılan amilaz seviyesinin normalin 3-5 katının üzerinde olması ise tanıyı düşündürmelidir. PEP'in önlenmesi için kanülasyon tekniklerinin geliştirilmesi dahil etkili yöntemler geliştirilmiştir (46, 47).

Konjenital anomali nedenli AP nedenleri arasında annuler pankreas ve buna göre daha sık karşılaşılan pankreas divisium sayılabilir. Pankreas divisium intrauterin dönemde pankreasın ventral ve dorsal kesiminin füzyon defekti sonucu pankreatik sekresyonların büyük kısmının aksesuar papillaya direne olması ile sonuçlanan bir

anomalidir. Sekresyonların yetersiz direnaja bağlı tekrarlayan obstrüktif pankreatit ataklarına neden olur (48).

Pankreasın travmatik hasarı nadir görülür. Dalak, karaciğer, böbrek gibi organların hasarına göre saptanması zordur ve multiorgan travmalarında gözden kaçabilir. Kliniği çoğu zaman AP bulgular ile kendini gösterir ve görüntülemeye anterior pararenal alanda ödem ve hematoma görülebilir. Tanı ve tedaviye başlanmada gecikme olması yüksek mortalite ile ilişkilidir (49).

Oddi sfinkter disfonksiyonu (SOD) üst abdomen ağrısı, karaciğer enzimlerinde geçici yükseklik, koledok dilatasyonu, geçici pankreas enzim yüksekliği ve pankreatit atakları ile seyredebilir. Otuz dakikadan uzun süren veya günlük aktivitelere engel olan epigastrik ve/veya sağ üst kadranda ağrısı varlığında SOD'dan şüphelenilir. Ancak semptomları açıklayacak başka bir yapısal anomali bulunmamalıdır (50). Ayrıca sık görülen nedenlerden safra taşı öyküsü veya alkol alımı anamnezi olmamalı, diğer nadir sebepler de ekarte edilmiş olmalıdır. Bu hastalar genellikle tekrarlayan İAP olarak nitelendirilir. Tekrarlayan İAP tanılı hasta popülasyonunda %39-%90 SOD mevcuttur (50-52).

Bazı enfeksiyöz ajanlar da AP'ye neden olabilir. Vakaların çoğunun hafif şiddette veya subklinik olması nedeni ile insidansı net değildir. Kabakulak virüsü, Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Simpleks Virüsü (HSV), Varisella Zoster Virüs (VZV), Coxsackie virüs, Hepatit B Virüsü (HBV) viral neden arasında sayılmaktadır. Mycoplasma, Salmonella Typhi, Leptospira, Legionella bakteriyel nedenler, Ascaris, Toxoplasma, Cryptosporidium da diğer parazitler nadir nedenlerdendir (53). Enfeksiyöz nedenler farklı mekanizmalarla AP'ye neden olur. Bunlardan bir parazit olan Ascaris koledok ve pankreas kanalında obstrüksiyon oluşturarak AP'ye neden olmaktadır (53).

Klinik pratikte iskemi AP'ye neden olabilir veya mevcut AP tablosunu ağırlaştırabilir. Pankreası besleyen primer damarların selektif embolizasyonu, kardiyak operasyonlar veya hemorajik şok sırasında gelişen hipoperfüzyon gibi durumlarda pankreas iskemisine bağlı pankreatit geliştiği gösterilmiştir (54-56). Benzer şekilde pankreas transplantı sonrası erken dönemde de düşük kan akımı nedeni ile iskemi ve revaskülarizasyon sonrası reperfüzyon hasarına bağlı AP bildirilmiştir (54, 57).

Otoimmün pankreatit (OİP), pankreasın belirgin lenfosit infiltrasyonuna bağlı fibrozisi ve buna bağlı organ disfonksiyonu ile sonuçlanan otoimmün inflamatuvar süreç ile karakterize bir kronik pankreatit tipidir (58). Nadir olmakla beraber hastalığın genel prevalansı ve insidansı henüz belirlenmemiştir. Üç seride tüm kronik pankreatit hastaları içindeki prevalansı %5-6 bildirilmişken, ABD’de tek seriye göre kronik pankreatitli hastaların %11’i histolojik bulgulara göre OİP tanısı almıştır (59, 60). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi OİP sıklıkla romatoid artrit, sjögren sendromu ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkilidir. Hipergammaglobulinemi dahil immünolojik anormallikler, yüksek serum IgG4 seviyeleri ve karbonik anhidraz ve laktoferrine karşı otoantikörlerin varlığı hastalığın önemli belirteçleridir (61-63).

Hereditör pankreatit nadir görülen akut ve kronik pankreatite neden olan otozomal dominant geçiş gösteren bir kalıtsal hastalıktır. Yapılan genetik çalışmalar hastalığın katyonik tripsinojen genindeki spesifik mutasyonlar sonucu olduğunu ortaya çıkarmıştır (64). Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları (PRSS1)-otozomal dominant form, Kistik Fibrozis Gen (CFTR) Mutasyonları- otozomal resesif form, Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) ve Kimotripsin C (CTRC) Mutasyonları da diğer akut pankreatit ile seyredebilen genetik mutasyonlardır (65).

2.2.3.Patofizyoloji

AP vakalarının çoğu biliyer hastalık veya aşırı alkol kullanımı ilişkilidir. Pankreatik sindirim enzimlerinin asiner hücrelerde erken aktivasyonu, pankreasın hasarlanmasını başlatan kritik olay olarak kabul edilmektedir. Başlatan olaydan bağımsız olarak hastalığın progresyonu 3 ayrı fazda ilerler; pankreasın lokal inflamasyonu, genel inflamatuvar yanıt ve son aşamada multiorgan disfonksiyonu (66).

En yaygın kabul edilen teori pankreasın asiner hücrelerinin tahribatı sonucu tripsin, kimotripsin ve elastaz gibi enzimlerin pankreas dokusuna sızması ve burada erken aktivasyonu sonucu doku ve hücre zarının parçalanması, ödem, vasküler hasar ve nekroz ile sonuçlanmasıdır (66). Zimojenlerin aktif enzimlere dönüşmesinde birçok yolak mevcuttur. Bunlar tripsinojenin tripsine otoaktivasyonu, lizozomal hidrolaz katepsin B tarafından tripsinojenin tripsine dönüştürülmesi, intraselüler pankreatik tripsin inhibitörü aktivitesinin azalması, zimojenlerin ve lizozomal enzimlerin sitoplazmaya sızması ve bunun sonucunda gelişen proteolitik aktivasyon, zimojenlerin

aktif proteaz içeren membranöz kompartmanlara yönelmesi, salgılanan zimojenlerin endositik yolla alınması ve işlenmesi, oksidasyon veya dekonkonsansasyon nedeniyle zimojenlerin proteolize duyarlılığının artmasıdır (67).

Normal şartlarda duodenuma ulaştıktan sonra aktive olması gereken tripsinojenin bir kısmı henüz pankreastayken spontan aktive olabilir ancak pankreas bu aktive tripsini ortadan kaldırmak için bazı mekanizmalara sahiptir. Bunlar aktive tripsinin %20 isini bağlayıp inaktive eden SPINK-1, erken aktive tripsinin otolizi, tripsini parçalayan ve inaktive eden mezotripsin ve enzim Y, alfa-1 antitripsin ve alfa-2-makroglobulin gibi spesifik olmayan antiproteazlardır. Bunlardan erken aktive tripsinin otolize olmasını sağlayan sistemde bir defekt olması herediter pankreatit ile ilişkilidir.

Pankreatik enzimlerin salınması asiner hücrelerde olduğu gibi vasküler endotel ve intersitisyumda da hasara neden olmaktadır. AP'nin deneysel modellerinde erken dönemde vazokonstriksiyon, kapiller staz, azalmış oksijen saturasyonu ve progresif iskemi gibi mikrosirkülasyonda değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler vasküler permeabilitenin artmasına ve pankreas ödemeine neden olur (68).

Indium-111 işaretli lökositlerin kullanıldığı mikroskopik ve radyonüklid çalışmalar hayvanlarda ve insanlarda pankreatitinin erken aşamalarında makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından belirgin glandüler invazyonu göstermektedir (69). Kompleman aktivasyonu ve kompleman (C) 5a salımı, bu inflamatuvar hücrelerin toplanmasında önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, C5a'nın ayrıca AP ve ilişkili akciğer hasarında anti-inflamatuvar etki gösterdiğine dair bazı kanıtlar da vardır; bu nedenle net etkisi belirsizdir (70). Isı şoku proteini, anjiyotensin II, substans P ve siklooksijenaz 2, deneysel pankreatitte yakın zamanda tanımlanan diğer patojenik nedenler arasında düşünülmektedir (71).

AP seyrinde gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) muhtemelen inflame pankreastan dolaşıma salınan aktive pankreas enzimleri (fosfolipaz, elastaz, tripsin, vb.) ve sitokinler (tümör nekroz faktörü, trombosit aktive edici faktör) aracılık eder. Proteolitik enzimler, lipaz, kininler ve pankreastan salınan diğer aktif peptitler, retroperitonun tek organlı bir hastalığı olan AP'yi bir multisistem hastalığına dönüştürür. Örneğin AP'de Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS)

gelişiminin mikrovasküler trombozların yanı sıra fosfolipaz A aktivasyonun sonucu olarak sürfaktanın major komponenti olan lesitinin sindirilmesi sonucu da olabileceği düşünülmektedir. Miyokardiyal depresyon ve şokun ise vazoaaktif peptidlere ve bir miyokardiyal depresan faktöre ikincil olduğundan şüphelenilmektedir (72).

AP'nin seyri sırasında, hipovolemi ve iskemiye bağlı olarak barsak bariyeri bozulma meydana gelebilir. Bunun sonucunda bakteriyel translokasyona bağlı lokal ve sistemik enfeksiyonların geliştiği düşünülmektedir (73, 74).

Yapılan çalışmalarda pankreatik ve sistemik inflamatuvar yanıtın daha çok Nücleer faktor kappa B (NFkB) tarafından yönetildiği ve intraasiner NFkB aktivasyonunun tripsinojen aktivasyonundan bağımsız olarak pankreatitte çok erken gerçekleştiği gösterilmiştir (75). TLR4'ün (Toll-Like Reseptör) inflamatuvar ve asiner hücrelerde aktivasyonu hücrel stres ve defektif otofaji mekanizmaları ile ilişkilidir (75, 76). Endoplazmik retikulum ve oksidatif stres, kusurlu bir otofajik yolun indüksiyonu ile birlikte, patogeneizde TLR4 ile birlikte tanımlanan diğer önemli faktörlerdir (76). İnterlökin 6 (IL-6)'nın da pankreatit ilişkili akciğer hasarı ile ilişkisi gösterilmiştir.

CFTR gen mutasyonu olan hastalarda kistik fibroziste olduğu gibi duktal obstrüksiyon AP nedenidir (64, 77). Pankreatik sekresyon yoğun bikarbonat içeriklidir ve klor-bikarbonat değişiminde görevli olan CFTR proteini tarafından sağlanır. CFTR geninde mutasyon olması durumunda bikarbonat değişimi yetersiz olmakta ve sekresyon içeriği yapışkan bir hal alarak duktal obstrüksiyona yol açmaktadır (78).

2.2.4. Semptom ve Bulgular

AP için en karakteristik olan semptom hastaların yaklaşık %95'inde bulunan karın ağrısıdır (79). AP şüpheli bir hastada karın ağrısının karakterine ve hastanın AP açısından risk faktörlerine yönelik bir sorgulama yapılması gereklidir. Örneğin en sık görülen iki nedenden BAP özellikle ileri yaş ve kadın cinsiyette görülürken alkolik pankreatit sıklıkla daha genç yaşlarda ve erkeklerde görülür. AP de karın ağrısı çoğunlukla üst abdomende, ani başlangıçlı, sırta doğru yayılım gösteren, hareketle artan ve öne doğru eğilmekle azalan şiddetli bir ağrıdır. Aniden başlayan bu ağrı birkaç saat içinde artarak en yüksek seviyeye ulaşır ve saatlerce sürer. Göğüse, omuza ve batın alt kadrantlarına yayılım gösterebilir.

Genel olarak ajite, konfü veya stresli olabilen hastalarda aynı zamanda bulantı, kusma, iştahsızlık ve oral alımda azalma şikayetleri de mevcuttur. Oral alımla beraber ağrıda artış da görülebilir. Bulantı ve kusma hastaların çoğunda görülürken inflamasyonun gastrik arka duvara uzanması veya ileus gelişmesi ile ilişkilidir (21, 80, 81). Kronik pankreatitte ise ağrı ataklar halinde olabileceği gibi hastalığın ilerleyen dönemlerinde sürekli bir hal alır (82). Dispne gelişen hastalarda ise AP'ye sekonder komplikasyonlar olan ARDS veya plevral efüzyon akla gelmelidir.

Hastalarda fizik muayene bulgusu olarak hipovolemiye bağlı terleme, taşikardi, takipne gelişebilir. Normal inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak veya nekroz gibi komplikasyon gelişmiş AP vakalarında sitokin salınımına bağlı ateş yüksekliği olabilir (21). Karın muayenesinde hafif hassasiyet ve şiddetli hastalık durumunda defans ve rijidite bulunabilir. Plevral efüzyon varlığında akciğer oskültasyonunda solunum seslerinde azalma saptanabilir (79).

BAP hastalarında hiperbilirubinemiye bağlı sarılık görülebilir. Hemorajik pankreatitte ise retroperitonda kanamaya bağlı karın cildi ekimozları olan Cullen, Grey Turner ve Fox belirtisi görülebilir. AP'de, Cullen veya Turner belirtisi hastaların yaklaşık %3 oranında görülür ve %37'lik bir mortalite ile ilişkilidir (83).

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

AP'de serum amilaz ve lipaz değerinin 3 katın üzerinde veya daha artmış olması beklenir. Benzer şekilde buna neden olabilecek barsak iskemisi veya enfarktının dışlanmış olması gerekir. Serum lipazı amilaza göre tercih edilen testtir. Amilaz ve lipaz yüksekliğinin derecesi ile AP kliniğinin şiddeti arasında bir korelasyon yoktur. Üç-yedi gün sonra serum amilaz değeri normale dönme eğilimindedir. İzamilaz ve lipaz ise 7-14 gün yüksek seyredebilir. Serum ve idrar amilazı AP dışında da birçok durumda yükselebilir. Asidoz varlığı bunlardan biridir. Lipaz ise AP için daha spesifiktir. Ancak HAP durumunda bazen amilaz ve lipaz değerleri normal veya normale göre hafif yükselmiş olarak görülebilir.

Hastalarda lökositoz sık karşılaşılan bir bulgudur. Periton ve retroperitona sıvı kaçışına bağlı hemokonsantrasyon nedeni ile hematokrit (htc) artmıştır ve prerenal azotemi nedeni ile BUN artmış olabilir. Htc'teki artış AP şiddetini ön görmede kullanılan bir belirteçtir.

İnsülin azalması ve glukagon artışına bağlı hiperglisemi gelişebilir (84). Hipokalsemi hastaların yaklaşık %25'inde gelişir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte yapılan çalışmalarda kalsiyumun abdominal kavitede serbest yağ asitleri ile şelasyonu ve sabun formasyonu oluşturması düşünülmektedir (85).

Hastalarda geçici olarak serum aminotransferaz ve bilirubin değerlerinde yükselme gelişebilir.

Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP) tripsine dönüşümü sırasında tripsinojenden ayrılan 5 aminoasitten oluşan bir peptiddir. AP vakalarında TAP serum, idrar ve periton seviyesinde artış izlenir. TAP'ın, erken dönemde SAP vakalarını ön görmede etkili olabileceği düşünülmektedir (86, 87). C-Reaktif Protein (CRP) de AP'de yükselen, SAP ve MAP'i ön görmede kullanılan bir diğer belirteçtir (88).

2.2.6. Radyolojik bulgular

AP ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde birçok görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Bunlar direkt batın ve akciğer grafisi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ERCP, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS)'dir (89).

USG, AP düşünülen hastada kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeni ile ilk seçilecek görüntüleme yöntemlerindendir. Gaz nedeni ile pankreasın değerlendirilmesi bazen yapılamasa da etiolojinin belirlenmesinde biliyer sisteme yönelik önemli bilgiler verir (90).

Akciğer grafisi AP seyrinde gelişebilen pulmoner infiltrasyon, ARDS ilişkili akciğer ödemi, plevral efüzyon, atelektazi ve sol hemidiyafragma elevasyonunu göstermek için tercih edilir (91).

EUS ise mikrolitiazis ve pankreasın diğer patolojilerinin değerlendirilmesinde oldukça etkin ve İAP olgularında önerilen bir görüntüleme yöntemidir (92).

BT ve USG pankreatit tanısında en sık kullanılan iki yöntemdir. Bunlardan BT, USG'ye göre tanı ve izlemde daha doğru ve hassas bir yöntemdir (93). AP nedeninin ve şiddetinin erken değerlendirilmesi tedavinin hızla başlanması ve SAP hastasının yakın monitörize izleminde oldukça önemlidir ve mortalite ve morbidite azalmasında oldukça etkilidir. BT bu hastalarda komplikasyonların da değerlendirilmesi için tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir (93). Bu nedenle AP şiddetini belirlemede

Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (CTSI) (Balthazar, 1990), Modifiye CTSI (Mortele, 2004) gibi skortlama sistemleri geliştirilmiştir. Pankreatik ve peripankreatik sıvının değeriendirilmesi ile nekroz varlığının ve derecesinin belirlenmesini temel alan bu skortlama sistemleri için intravenöz kontrastlı BT görüntülemesi tercih edilen prosedürdür (94). İntravenöz kontrast madde nefrotoksik olması nedeni ile akut böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılamamaktadır. Ayrıca alerjik reaksiyonların tetiklendiği bazı vakalar da mevcuttur. Hayvan deneylerinde kontrast maddenin pankreatik mikrosirkülasyonu bozarak AP'yi şiddetlendirdiği gösterilmiştir ancak bu bulgu insanlarda doğrulanmamıştır (95, 96).

MRG, eş zamanlı pankreas parankimi ve kanalını değeriendirmede kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Pankreatik sıvı ve nekrozun gösterilmesinde de etkili olan bu yöntem son yıllarda pankreas hastalıklarını görüntülemeye sıkça tercih edilmektedir. Kullanılan kontrast maddenin daha az nefrotoksik olması, radyasyon riski olmaması, pankreatik kanalın ve etiyolojide yer alan safra kanalı patolojilerini göstermesi BT'ye olan üstünlükleridir (94, 97). Ancak BT'ye göre daha uzun sürmekte ve kritik hastalarda görüntüleme daha zor olmaktadır.

MRCP, AP'de safra yolları ve pankreatik kanal patolojilerini değeriendirmek için kullanılan noninvaziv ve kesitsel bir görüntüleme yöntemidir (98).

ERCP pankreatikobiliyer sistemin değeriendirilmesinde altın standart yöntemdir. Akut biliyer pankreatitte özellikle tedavide başvurulurken tekrarlayan İAP olgularında tanısal bir yöntem olarak da kullanılır (99).

2.2.7. AP Sınıflandırılması ve Skortlama Sistemleri

AP, dünya genelinde mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Hastalığın seyrinde %20-30 SAP gelişebilir ve bu durumda mortalite %36-50'ye ulaşmaktadır. Şiddetli hastalığın erken dönemde öngörülmesi mortalitede azalma sağlamak açısından önemlidir (100).

AP şiddetini ve prognozunu öngörmeye çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar hastanın klinik değeriendirilmesi, bazı biyokimyasal belirteçlerin tetkik edilmesi, kontrastlı BT, MRG ve kontrastlı USG gibi görüntülemelerin değeriendirilmesini içerir (101).

Hastalığın şiddetine göre spesifik bir tedavi bulunmasa da MAP olan hastada sıvı ve destek tedavisi ile yönetilebilirken, SAP’de hastanın hızla kötüleşme riski nedeniyle yoğun bakım ünitesinde maksimal nonoperatif bakım ve beslenme desteği gereksinimi bilindiğinden hasta takibinde önemlidir (102).

2.2.7.1. AP Sınıflandırılması

1992 yılında Georgia’da yapılan Uluslararası AP Sempozyumu’nda AP için klinik tabanlı Atlanta sınıflandırması geliştirilmiştir.

Tablo 2. Atlanta Sınıflandırması-1992

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

PaO2: Parsiyel oksijen basıncı

Atlanta sınıflandırmasının retrospektif olması, organ yetmezliğinin süresinin belirtilmemesi ve lokalize komplikasyonların mortaliteyi artırdığının gösterilememesiyle eleştirilere neden olmuştur. Böylece 2012 yılında klinik ve radyolojik kriterlerin netleştirildiği RAC oluşturulmuştur (103). RAC’ne göre AP şiddet, faz ve tipine göre ayrı sınıflandırılmıştır. Şiddetine göre hastalığın başlangıcından sonraki 48 saatte hastanın değerlendirilmesine göre hafif, orta şiddetli ve ciddi AP olarak 3’e ayrılmıştır.

Tablo 3. Revize Atlanta sınıflaması

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

Organ yetmezliği varlığı Modifiye Marshall skorlamasına göre belirlenir. Renal, kardiyovasküler ve respiratuvar sistemin değerlendirildiği bu skorlamada üç sistemden herhangi birinde ≥ 2 puan olması organ yetmezliğini tanımlar.

Tablo 4. Modifiye Marshall Skorlaması Sistemi

	0	1	2	3	4
•Renal kreatinin mg/dl-micromol/L	<1.4 134	1.4-1.8 134-169	1.9-3.6 170-310	3.6-4.9 311-439	>4.9 >439
•Respiratuvar (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
•Kardiyovasküler (sistolik kan basıncı- mmHg)	>90	<90 (Sıvıya yanıtlı)	<90 (sıvı yanıtsız)	<90 ph<7.3	<90 ph<7.2

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı. FiO₂: fraksiyone oksijen konsantrasyonu

RAC'ne göre AP iki fazdan oluşur. Erken faz hastalığın başlangıcından itibaren ilk 1 haftayı kapsarken, 1 haftadan sonraki dönem geç faz olarak adlandırılır. Erken fazda organ yetmezliğinin varlığı ve süresi hastalık şiddetini belirler. Bu evre özellikle başlangıçta nekroz gibi lokalize komplikasyonların değerlendirilmesi açısından güvenilir değildir. Geç dönem ise sistemik veya lokal komplikasyonlarla birlikte devam eden AP bulguları ve semptomları ile seyrederek ve bu nedenle orta şiddetli veya ciddi hastalık durumunda görülür (104).

Bu konferansta AP, tiplerine göre ise ikiye ayrılmıştır; akut interstisyel ödematöz pankreatit (İÖP) ve akut nekrotizan pankreatit (NP) (105). Gelişen komplikasyonlar da başlangıçtaki pankreatit tipine göre isimlendirilir. Gelişen komplikasyonlar ilk 4 hafta içerisinde İÖP için akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, NP için ise nekrotik koleksiyon olarak isimlendirilir. 4 haftadan sonra ise İÖP'deki lokal komplikasyon psödokist olarak, NP için ise duvarlı nekroz olarak adlandırılır. Bu koleksiyonlar enfekte veya steril olabilirler (106).

2.2.7.2. AP Skorlama Sistemleri

Ranson Kriterleri: 11 parametreden oluşan Ranson kriterlerinde 5 parametre hastanın başvuru anında, diğer 6 parametre ise 48 saat sonra değerlendirilir. Skor <3 olduğunda mortalite %0-3, ≥ 3 olduğunda %11-15, ≥ 6 olduğunda ise %40 olarak gösterilmiştir ve skor arttıkça mortalite de artmaktadır (107). Skor <3 hafif AP, >3 ise SAP olarak değerlendirilir. BAP için yapılan güncellenmiş Ranson kriterleri ise 10 parametreden oluşturulmuştur (107). Yapılan 110 çalışmanın meta-analizinde AP şiddetini ön görmede zayıf bir tahmin gücü olduğu sonucuna varılsa da Ranson kriterleri hala kullanılmaktadır.

Tablo 5. Ranson Kriterleri

Biliyer Pankreatit	Non-Biliyer Pankreatit
Başvuruda: -yaş>70 -wbc>18.000/mm ³ -glukoz>220 mg/dl -Serum LDH >400 IU/L -Serum AST >250 IU/L	Başvuruda: -yaş>55 -wbc>16.000/mm ³ -glukoz>200 mg/dl -Serum LDH >350 IU/L -Serum AST >250 IU/L
48. saatte : -Htc düşüşü >%10 -BUN artışı > 2mg/dl - Serum kalsiyumu <8 mg/dl -Baz açığı >5 mEq/L -Sıvı sekestrasyonu >4L	48. saatte : -Htc düşüşü >%10 -BUN artışı > 5 mg/dl - Serum kalsiyumu <8 mg/dl -Baz açığı >4 mEq/L -Sıvı sekestrasyonu >6L -Arteriyel PaO ₂ <60 mmHg

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

Apache (The Acute Physiology and Chronic Health Examination) II:

Apache II skoru yoğun bakım ünitesinde kritik hastaları değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. AP hastalarında da başvuruda ve sonrasında günlük olarak değerlendirilip ve SAP hastalarının belirlenmesine olanak sağlar. APACHE II hesaplanmasında 12 fizyolojik değişken ve bunlara ek olarak yaş ve kronik hastalıkların varlığına bakılır. Araştırmalar mortalitenin <8 puan alması durumunda %4'ten az, >8 olduğunda ise %11-18 olduğunu göstermektedir. Günlük olarak değerlendirildiğin ilk 48 saatte skorlamada düşüş olması MAP lehine değerlendirilirken artış izlenmesi SAP olarak yorumlanır. Kullanımının zor ve karmaşık olması, İÖP ve NP ile infekte ve steril nekrozu ayırt edememesi dezavantajlarıdır (108). Obezitenin SAP için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle obez hastalar için başvuruda beden kitle indeksinin de puanlandırıldığı Apache-O skorlamasının AP şiddetini tahmin etmede daha iyi olduğunu gösteren bir rapor yayınlanmıştır (109).

BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis):

BISAP skoru 2000-2001 yılları arasında retrospektif olarak yaklaşık 18.000 hastanın incelenmesi ile geliştirildi ve 2004-2005 yılları arasında yine yaklaşık 18.000 hastada yapılan bir çalışma ile onaylandı. Bu skorlama sisteminde AP'li hastaların başvurusundan sonraki 24 saat içerisinde mortaliteyi ön görmesi amaçlanmıştır. 5 parametreden oluşan bu skorlama sisteminde her bir parametre için 1 puan verilir. 0 puan alan hastalarda mortalite <%1 iken 5 puan alan hastalarda %22 olarak gösterilmiştir. BUN değerinin 25 mg/dl üzerinde olması, mental durum değişikliği, SIRS gelişmesi, yaştan 65'in üzerinde olması ve görüntülemelerde pleural efüzyon varlığı değerlendirilir (12, 26). Hızlı, kolay ve ucuz olması BISAP skorlamasının avantajlarıdır.

Tablo 6. BISAP Skorlaması

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

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

HAPS (Harmless acute pancreatitis score): HAPS, AP'li hastanın hastaneye yatışından sonraki 30. dakikada hastanın fizik muayenesinde reboundun olmaması, hematokrit değerinin normal olması ve normal serum kreatinini kombine edilerek oluşturulmuştur. Hızlı bir şekilde değerlendirilebilen HAPS skoru, AP'nin şiddetini belirlemekten çok hafif seyredeceğini göstermek için kullanılır ve doğruluk payı %98 olarak gösterilmiştir (110).

SIRS (Systemic inflammatory response syndrome score): SIRS tanısı belirlenmiş olan 4 kriterden en az iki tanesinin varlığında konulur. Bu kriterler; vücut ısısının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, kalp hızının dakikada 90'ın üzerinde olması, solunum sayısının dakikada 20'den fazla veya parsiyel karbondioksitin 32 mmHg altında olması, beyaz küre sayısının 12.000/mm³ den fazla veya 4.000/mm³ den az veya nötrofillerde band sayısının %10'dan fazla sayıda olmasıdır (111).

Tablo 7. SIRS Kriterleri

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Ateş (<36°C veya >38°C)• Nabız>90/dk• Solunum sayısı >20/dk veya PaCO₂ <32mmHg• WBC >12000/mm³ veya <4000/mm³ veya > %10 band |
|---|

PaCO₂ = Parsiyel Karbondioksit Basıncı, WBC = Beyaz Kan Hücresi.

İnflamatuvar kaskadın uygunsuz aktivasyonu hastalığın seyrinin şiddetlenmesine neden olan sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur. SIRS bu inflamatuvar yanıtın klinik etkisini belirlemek üzere geliştirilmiştir (112). SIRS varlığı akut pankreatit hastalarında artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada kalıcı SIRS varlığının mortalitesi yüzde %25, SIRS olmayan hastalarda %0, geçici SIRS varlığında ise bu oran %8 olarak belirtilmiştir (112). Ucuz, kolay ve günlük hesaplanabilir olması SIRS'ın avantajlarıdır.

Organ yetmezliği: Organ yetmezliği varlığı AP şiddetini belirlemede kullanılan bir belirteçtir. Organ yetmezliğinin şiddeti ve geri dönüşümlü olup olmaması gibi yetmezlik gelişen organ sayısı da pankreatit nedenli ölümlerle ilişkilidir (113, 114). AP'de başvurdan sonraki ilk bir hafta içerisinde ölümlerin yaklaşık üçte

biri ile yarısı ilerleyici çoklu organ yetmezliği sonucunda gelişmektedir. Birinci haftadan sonra gelişen geç ölümlerde ise neden genellikle enfekte pankreatik nekroz gibi lokal komplikasyonlar olmaktadır. Aynı zamanda yine geç dönemde bu hastalarda sepsis ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS) özellikleri göstermektedir (115-117).

İmrie skoru (Modifie Glasgow II skorlaması): 8 parametreden oluşan İmrie skorlamasında her parametrenin varlığı 1 puan sayılarak hesaplanır. Bu parametreler PO₂ <60 mmHg, yaş >55, nötrofil sayısı >15.000 mm³, serum kalsiyumu <8 mg/dl, BUN >16 mg/dl, LDH >600 U/L veya AST >200 U/L, albümin <3.2 mg/dl, glukoz >180 mg/dl olarak belirtilmiştir. Skorun 3'ün üzerinde olması SAP olarak kabul edilir (118). Üç puanın altında mortalite %3 olarak belirtilmiştir (119). BAP ve AAP'ler için skorlamanın sensitivitesi %56-85'dir (118).

BT şiddet indeksi (Balthazar skorlaması-CTSI): CTSI, AP'de peripankreatik sıvı koleksiyonu ve pankreatik nekroz derecesinin değerlendirilmesine dayanır (94). 1990 yılında geliştirilmiş olan Balthazar skorlaması daha sonra gelişen organ yetmezliği, ekstrapankreatik komplikasyonlar ve peripankreatik vasküler komplikasyonların gelişimi ile korelasyon göstermediği görüldü. Bu sınırlamadan sonra 2004 yılında Morteale ve arkadaşları tarafından BT skorlama sistemi modifiye edildi ve basitleştirildi. Modifiye Morteale Skorlaması hastanede yatış süresi, ameliyat veya girişim ihtiyacı, enfeksiyon durumu, organ yetmezliği ve ölümle daha yakından ilişkili olduğu bulundu (93, 120, 121). İlk doğrulama çalışmasında herhangi bir derecede nekrozu olan hastalarda mortalite %23, komplikasyon %82, nekrozu olmayan hastalarda ise mortalite %0 gösterilmiştir ve buna ek olarak nekrozun %30 dan fazla olmasıyla da mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (120). Balthazar skorunda en yüksek skor 10'dur ve ≥ 6 SAP'i gösterir. Bir çalışmada hastalarda hastanede yatış süresi 17 kat, nekrozektomiye gidiş 10 kat ve ölümler 8 kat artmış gösterilmiştir (122).

Tablo 8. Balthazar Skoru

Grade	Bulgular	Skor
A	Normal BT	0
B	Pankreasta fokal veya diffüz büyüme	1
C	Pankreas bezinde anormallikler ve peripankreatik inflamasyon	2
D	Tek bir bölgede sıvı koleksiyonu	3
E	Pankreasta veya komşuluğunda ,2 veya daha fazla alanda sıvı koleksiyonu veya gaz koleksiyonu	4
Nekroz		
0		0
<%33		2
%33-50		4
≥%50		6

Balthazar skorlamasına göre 0-3 puan hafif, 4-6 puan orta şiddetli, 7-10 şiddetli pankreatiti gösterir.

Tablo 9. Modifiye Morteale Skorlaması

*Normal pankreas	-0
*İntrinsik pankreatik anormallikler ± peripankreatik yağ dokuda inflamatuvar değişiklikler	-2
*Pankreatik/peripankreatik sıvı koleksiyonu veya peripankreatik yağ nekrozu	-4
*Nekroz yok	-0
*<%30 nekroz	-2
*>%30 nekroz	-4
• ekstrapankreatik bulgular varlığında toplam skora 2 puan eklenir.	

Crp: Başlangıçta Crp düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması SAP'i düşündürür. İlk 72 saat Crp düzeyinin günlük takibi önerilmektedir. Pankreatit şiddeti ile korele olarak yükselir. Ucuz, kolay ve günlük takip edilebilir bir belirteçtir. İlk 72 saat içinde Crp >180 mg/dl olması %80 üzerinde sensitivite ve spesifiteyle nekroz varlığı ile ilişkilendirilmiştir (123, 124).

Htc: AP'de üçüncü boşluğa sıvı kaçısı olması nedeni ile hemokonsantrasyon ve htc seviyesinde yükselme görülür. Yapılan bir çalışmada htc ≥ 44 olan ve 24 saatlik takipte düşüş izlenmeyen hastaların NP ve organ yetmezliği gelişimi açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir (125).

BUN: Htc gibi BUN da intravasküler volüm değişiklikler hakkında bilgi verir. AP şiddetini belirlemek üzere geliştirilmiş Ranson kriterleri dahil birçok yeni skorlama sistemi BUN'u bir kriter olarak içermektedir. İlk 24 saatte BUN değerindeki her 5 mg/dl artışın mortalitede %2,2 artışa neden olduğu gösterilmiştir (126-128).

Kreatinin: İlk 48 saatte ölçülen yüksek kreatinin değerleri pankreas nekrozunu öngörebilir. Yüz yirmi dokuz hasta alınarak yapılan bir çalışmada 1,8 mg/dl üzerinde kreatinin değerinin pankreatik nekroz gelişimini göstermede %93 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (129).

Prokalsitonin: Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonu gösteren bir belirteçtir ve AP'de enfekte pankreatik nekrozu öngörmeye kullanabilecek noninvaziv bir yöntemdir. Bir çalışmada prokalsitonin değerinin organ yetmezliği gelişiminde de %94 duyarlılık ve %73 özgüllüğe sahip olduğunu gösterilmiştir (100, 130).

2.2.8. AP Komplikasyonları

2.2.8.1. Lokal Komplikasyonlar

Yeterli sıvı replasmanı altında ve tedaviye rağmen klinik olarak kötüye gidiş görülen hastalar lokal komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. Bunlar pankreatik ve peripankreatik koleksiyonlar, pankreatik kanal hasarlanması, NP'in çevre organlara yayılımı, damar trombozları, pankretikoenterik fistül oluşumu gibi komplikasyonlardır.

Pankreatik ve peripankreatik koleksiyonlar: RAC'a göre AP'de koleksiyonlar süresine, içeriğine ve AP tipine göre peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreatik psödokist, nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz olarak ayrılmıştır. İlk 4 haftada gelişen akut peripankreatik sıvı koleksiyonu ve nekrotik koleksiyonlarda belirgin kapsül yapısı bulunmamaktadır. 4 haftadan sonra ise psödokist ve duvarlı nekroz oluşumu görülür ve kapsül yapısına sahiptirler. Bu koleksiyonlar enfekte veya steril yapıda olabilirler (131).

Akut peripankreatik sıvı koleksiyonunun spontan regrese olması beklenir ancak %10'dan az vakada 6 haftadan sonra persistan bir hal alarak psödokist oluşumu izlenebilir. Psödokistlerin semptomatik olması durumunda cerrahi, endoskopik veya perkütan olarak drene edilmesi gerekir.

Nekrotik koleksiyonların steril olması durumunda ve komplikasyon gelişmemişse konservatif tedavi yeterli olmakla birlikte çoğunlukla müdahale gerekmez. Profilaktik antibiyoterapi önerilmemektedir. Hastanın seyrinde ateş yüksekliği, lökositoz, organ yetmezliği gelişmesi durumunda pankreatik enfeksiyon göstergesi olabileceğinden nekrozun perkütan aspirasyonu yapılarak gram boyası ve kültür incelemesi yapılmalıdır. Hastanın takibinde septik tablo gelişmesi durumunda ise gram boyama ve kültürleri sonuçlanana kadar geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması uygun olacaktır. Enfekte nekrotik koleksiyon varlığında ise etkene yönelik tedavi başlanmalıdır. Tedaviye yanıt ve klinik seyir değerlendirilerek kesin tedavi için nekrozektomi düşünülebilir ancak açık cerrahi girişimin mortalitesi yüksektir (132, 133).

Pankreatik kanal hasarlanması: Pankreas ana kanalının AP seyri sırasında zarar görmesi karın ağrısında artma, sıvı koleksiyonunun geniş bir alana yayılmasına bağlı nefes darlığı şeklinde klinik bulgularla kendini gösterebilir. Tanı için MRCP ve ERCP kullanılır. Pankreatik kanala stent yerleştirilerek sızıntı başarılı bir şekilde giderilir. Stent yerleştirilmesi güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir (133).

Perivasküler komplikasyonlar: AP'ye bağlı derin ven trombozu, pulmoner emboli veya splanknik dolaşıma ait trombozlar bildirilmiştir. Splanchnik sistemin trombozları ayrı ayrı veya birbirine eşlik eden şekilde portal ven trombozu, splenik ven trombozu ve süperior mezenterik ven trombozu olarak görülebilir. Bu trombozların etiyojisi doğrudan AP'nin inflamatuvar süreci ile ilişkili bulunmuştur. Splanchnik ven trombozlarının ciddi klinik sonuçları olabilir. Bunlar portal ven trombozuna bağlı karaciğer yetmezliği, superior mezenterik ven trombozuna bağlı barsak iskemisi ve gastrik varislere bağlı üst GİS kanamaları olarak görülebilir (134). Diğer bir nadir görülen fakat ciddi bir vasküler komplikasyon olan pseudoanevrizmalar da açıklanamayan GİS kanama, htc'te düşüş ve pankreatik sıvı koleksiyonunda ani genişleme görülmesi durumunda düşünülmelidir.

Fistül: Pankreatikoenterik ve enterokutanöz fistül gelişimi AP seyri sırasında spontan veya iatrojenik gelişebilir. Sol kolon ve duodenum spontan fistüllerin en sık görüldüğü yerlerdir. Masif nekroz varlığında spontan regrese olabilen fistüller mortalitede anlamlı artışa neden olmazlar (135).

Abse: Pankreatik abse mortalitesi yüksek bir komplikasyonlardan biridir. Tedavide lokalizasyonu uygunsa transgastrik endoskopik veya perkütan drenaj yapılabilir. Ancak lokalizasyonu zor ve septasyon içeren abselerde cerrahi önerilmektedir (135, 136).

2.2.8.2.Sistemik komplikasyonlar

Sistemik komplikasyonlar çoğunlukla SAP olgularında görülmektedir. Bunlar pulmoner, kardiyovasküler, hematolojik, gastrointestinal, renal, metabolik ve santral sinir sistemini ilgilendiren komplikasyonlardır.

Pulmoner sistemde AP'ye bağlı plevral efüzyon, atelektazi, mediastinal sıvı ve ARDS görülebilir. AP seyrinde pulmoner komplikasyon gelişme oranı %15-55 olarak bildirilmiştir. Solunum sistemi disfonksiyonuna plevral efüzyon, atelektazi, intestinal atoniye bağlı diyafram yükselmesi gibi mekanik etkiler, sürfaktanda bozulma ve gaz değişiminde bozulma neden olmaktadır. Akut pankreatit seyri sırasında yükselen enzimlerden fosfolipaz A2 sürfaktan yapısını bozarak akciğer hasarına neden olur.

Artan sitokinlere bağlı kapiller permeabilite artışı, pulmoner ödem ve ARDS gelişmektedir. Birinci haftada AP'ye bağlı ölümlerin %60'ında neden olarak akut akciğer hasarı ve ARDS görülmektedir. ARDS gelişimi eksüdatif ve proliferatif olmak üzere iki fazdan oluşur. Bu inflamatuvar süreçte yer alan IL 1-6-10, dönüştürücü büyüme faktörü B (TGF b), platelet aktive edici faktör (PAF), C5a gibi mediatörler epitelyal ve endotel hasarı yaparak ARDS oluşumunda rol oynar (135, 137-140).

AP'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ise sıklıkla üçüncü boşluğa sıvı kaçağı, dolaşımda artan vazodilatör mediatörlerin etkisi, periferik vasküler rezistansta azalmaya bağlı hipovolemi ve hipotansiyon şeklindedir.

Sistemik komplikasyonlardan renal hasarlanma AP de %23 oranında izlenen ve mortaliteyi arttıran ciddi bir komplikasyondur. Bu hasarlanmadan üçüncü boşluğa kayıp nedeni ile gelişen hipovolemi, hiperkoagülasyona bağlı fibrin birikimi ve sepsis sorumlu tutulmaktadır (141).

AP seyrinde kemik, eklem ve cilt bulguları gelişebilir. Eklem tutulumu poliartrit şeklinde görülebilir. Sinoviyal sıvıda saptanan kompleman ve prostoglandin E artışının artırtı neden olduğu düşünülmektedir. Subkutan yağ doku nekrozu ise dolaşımda artmış olan lipaza bağlı düşünülmüştür (142).

Hastalığın erken döneminde hemodilüsyona ve AP'ye bağlı kanama odakları nedeni ile htc ve hemoglobinde düşüş izlenebilir. Genellikle lökositoz mevcuttur. Kaoagülopati gelişme riski bir çalışmada %5 olarak bildirilmiştir. Damar içi tromboz oluşumundan yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) tablosuna kadar değişen bir koagülasyon bozukluğu görülebilir (143).

Geçici hiperglisemi hastaların %50'sinde görülmektedir ve kan şekerinin >200mg/dl olması kötü prognoz olarak gösterilmiştir. Hiperglisemi geçici olabileceği gibi kalıcı diyabet de gelişebilir (135, 141).

Hastalığın seyrinde görülen hipokalsemi kötü prognoz ilişkili olup hastalık şiddetli ile orantılıdır. Hipokalsemi mekanizması yağ nekrozuna bağlı sabunlaşma teorisi, parathormon artışı, glukagon sekresyonu, hipomagnezemi gibi nedenlerle ilişkili düşünülmüştür.

2.2.9. Tedavi

İntravenöz sıvı replasmanı: AP tedavisinin temel taşı agresif sıvı resüsitasyonudur. Üçüncü boşluğa sıvı kaçıışı, oral alımın azalması, bulantı kusma, insensibl kayıplar nedeni ile sıvı açığı mevcuttur. Özellikle ilk 12-24 saatte kardiyovasküler veya renal hastalık gibi agresif sıvı tedavisinin kontrendike olmadığı durumlarda saatte 250-500 ml intravenöz kristaloid solusyonlarla replasman yapılmalıdır. İlk 6 saatte ve devam eden 24-48 saat boyunca hasta htc ve BUN değerleri de göz önüne alınarak sıvı tedavisinin düzenlenmesi için sık değerlendirilmelidir (144). Sıvı replasmanında kristaloid veya kolloid sıvılar tercih edilebilir. Ringer laktat hastada hiperkalsemi olmamasına dikkat edilmesi koşuluyla tercih edilecek bir kristaloid sıvıdır. Normal saline göre ringer laktat lehine veya aleyhinde bir öneri yoktur ancak hidroksietil nişasta sıvılarının kullanılması önerilmemektedir (145). Sıvı resüsitasyonunda hedef, idrar çıkışının ≥ 0.5 mL/kg/h olması, htc değerinin %44-35 aralığında tutulması ve kalp hızının 120'nin altında olmasıdır (23).

Antibiyoterapi: Son kılavuzlarda AP'de profilaktik olarak antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Mortalite ve morbiditede önemli nedenlerden olan pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, kolanjit gibi ekstrapankreatik enfeksiyöz komplikasyonlar varlığında kan, idrar veya diğer

örneklerden yapılan kültürler sonuçlanana kadar antibiyoterapi başlanır. Steril NP varlığında enfekte nekroza gidişin engellenmesi amacıyla antibiyotik profilaksisi önerilmez. BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu, gram boyama ve kültür yapılarak steril ve enfekte nekrozu birbirinden ayırmayı sağlayan güvenli ve etkili bir yöntemdir. Kültür ve gram boyası sonuçlanmamış hastalarda ateş, lökositoz, taşikardi gibi enfeksiyon varlığını düşündüren durumların varlığında odak ve etken araştırılırken ampirik antibiyotik verilmesi önerilir (34, 108, 117, 146). Enfekte nekrozu olan hastalarda nekroza penetresyonu olduğu bilinen karbapenemler, kinolonlar ve metronidazol kullanımının mortalite ve morbiditede azalma sağladığı gösterilmiştir.

Beslenme: AP katabolizmada artışla protein ve yağ metabolizmasında hızlanmaya yol açar. Beslenme desteği gerekli kalori alımını sağlamak, erken dönemde oksidatif stres tepkimelerini düzenlemek ve katabolik sürece karşı koyma açısından önemlidir (23, 147). AP’de inflamatuvar süreç ve ağrının da etkisiyle bazal metabolik hız artmıştır ve tabloya sepsis de eklendiyse hastaların %80’inde hiperkatabolik süreç beklenir. Özellikle SAP vakalarında enerji balansının negatifte olmasıyla malnütrisyon söz konusu olabilir (148, 149).

Beslenmeye ilişkin daha önce yapılan hastaların oral alımının tamamen kesilmesine yönelik olan öneriler ekzokrin pankreas salgısını azaltarak enzimlere bağlı inflamasyonun baskılanması teorisine dayanarak daha erken iyileşme sağlamayı amaçlıyordu. Ancak bağırsakta mukozal bariyerin bozulması, bu durumun sepsise eğilim yaratması ve hastanede yatış süresinin uzaması nedeni ile görüşler enteral beslenmenin erken başlaması yönünde değişmiştir. Mevcut kılavuzlar MAP’de bulantı kusma yoksa ve karın ağrısı gerilemişse ilk 24 saat içerisinde olabildiğince erken ağızdan beslenmenin başlanmasını önermektedir (150, 151). Enteral beslenmenin erken başlanması hastanede kalış süresini kısalttığı ve GİS yakınmalarını azalttığı gösterilmiştir (152). Karın ağrısı nedeni ile 5 günden uzun süre oral beslenmeye geçemeyen MAP ve MSAP hastalarının beslenme tüpü ile beslenmesi önerilmektedir (153, 154). SAP olgularında da fistül, psödokist gibi lokal komplikasyonların varlığında da enteral beslenme parenteral beslenmenin önüne geçmektedir. Uzun süren paralitik ileus gibi enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda parenteral

beslenme ile birlikte elemental ya da immün gücü destekleyici diyet jejunumdan perfüze edilmelidir (149).

Cerrahi: AP hastalarında cerrahi yöntemlere komplikasyonların yönetiminde veya BAP yönetiminde başvurulur.

Kılavuzlarda, MAP olan ve kolesistektomi için uygun olan olgularda hastanın yatışı devam etmekteyken ve 2 haftayı geçirmeyecek şekilde kolesistektominin yapılması önerilmektedir (155, 156). Geciken kolesistektomilerde tekrarlayan biliyer nedenli problemlerle hastane başvurularının arttığı görülmüştür (157).

BAP tedavisinde bir diğer kullanılan yöntem ise ERCP'dir. Kolanjit ile komplike olmuş BAP vakalarında ilk 24 saat içerisinde acil ERCP yapılması önerilmektedir. Kolanjit eşlik etmiyorsa ERCP zamanlaması için net bir sınırlama yoktur (1, 34, 145). Ancak şiddetli BAP olan koledokolitiazis hastalarında başvurudan sonraki 72 saat içerisinde yapılan ERCP'nin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (158). Hastaların büyük çoğunluğunda koledok taşı spontan duodenuma düşebilir bu nedenle bilirubin yüksekliği ile seyreden kalıcı bir safra yolu taşı şüphesi olmadığı sürece rutin ERCP yapılması uygun değildir (34).

NP'te tarihsel süreçte semptomatik steril nekroz ve enfekte nekroz için açık cerrahi uygulanmıştır. Ancak erken dönemde yapılan steril nekroza yönelik debridmanlarda mortalitenin arttığı görülmüştür. Günümüzde steril nekroz için açık debridman uygulanmamaktadır (159). Enfekte nekrozu olan stabil hastalarda ise debridman öncesi antibiyoterapi önerilmektedir. Hastanın kliniğinde iyileşme olmaması, nekrozun gerilememesi durumunda endoskopik, radyolojik, video aracılı retroperitoneal, laparoskopik yöntemlerle minimal invaziv nekrozektomi veya duvarlı nekroz oluşumu sonrasında açık cerrahi önerilir (132, 160, 161).

3.MATERYAL VE YÖNTEM

Bu araştırma tek merkezli, retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya, Ocak 2013-Aralık 2020 yılları arasında acil servise karın ağrısı ile başvuran, 18 yaş ve üzeri, AP tanısı alarak yatışı yapılan hastalar alındı. AP tanısı 3 kriterden 2'sinin varlığında konuldu: (a) AP ile uyumlu tipik karın ağrısı, (b) artmış serum amilaz ve/veya lipaz varlığı (normal limitlerin $>3x$) (c) abdominal görüntülemelerde karakteristik bulguların varlığı. Hastaların başvuru anındaki BISAP skorları (0-5) kaydedildi. Buna göre; 1-BUN >25 mg/dl, 2-Mental durum bozukluğunun olması, 3-SIRS gelişmesi, 4-Yaş >60 olması, 5-Plevral efüzyonun olması. SIRS aşağıda verilen parametrelerden iki veya daha fazlasının olması olarak tanımlandı; 1-Kalp hızı >90 /dakika 2-Solunum sayısı >20 /dakika veya arteriyel $paCO_2 <32$ mmHg 3-Vücut ısısı $<36^{\circ}C$ veya $>38^{\circ}C$ 4-Beyaz küre sayısı $>12000/ml$ veya $<4000/ml$ (144). AP şiddeti sınıflaması RAC'ne göre yapıldı (162). Buna göre MAP organ yetmezliği ve lokal/sistemik komplikasyonların olmadığı, MSAP geçici organ yetmezliği veya lokal/sistemik komplikasyon varlığı (<48 h), SAP kalıcı organ yetmezliği varlığı (>48 h) olarak tanımlandı. Sistemik komplikasyonlar organ yetmezliği, SIRS ve ölüm olarak kabul edildi. Organ yetmezliği Modifiye Marshall skorumla sistemi kullanılarak yapıldı ve üç organ sisteminde (solunumsal, kardiyovasküler ve renal) gelişen komplikasyonlar ile 2 ve üzeri puan alması durumu olarak tanımlandı (162). Hastaların yaşları, cinsiyetleri, komorbid hastalıkları, pankreatit öyküleri, etiyolojileri, BISAP skorları, RAC'ne göre hastalık şiddeti, hastanede yatış süreleri ve mortalite oranları kaydedildi.

Çalışmada komorbid hastalıklar; HT, DM, HL, SVH, KBY, KOAH/astma ve malignite olarak gruplandırıldı.

AP etiyolojilerine göre hastalar 5 gruba ayrıldı: biliyer, hiperlipidemi, alkol, diğer ve idiyopatik grup. BAP; hastanın safra kesesinde çamur, taş varlığında ve/veya görüntüleme yöntemlerinde ortak safra kanallarında dilatasyon ile ya da dilate olmadan safra taşı ya da çamuru varlığında konuldu. AAP; 5 yılın üzerinde, günde 50 gram ve üzeri alkol kullanımı veya AP gelişiminden hemen önce alkol kullanımı varlığında ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konuldu. Safra taşının olmaması ve/veya anlamlı alkol kullanımının olmadığı hastalarda, serum trigliserid düzeyinin

1000 mg/dL'nin üzerinde olduğu hadiseler ya da trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde olduğu ve lipemik serum varlığı HAP olarak kabul edildi. Diğer nadir nedenler, pankreas ya da papilla tümörü, abdominal travma, sfinkter oddi disfonksiyonu, ilaç kullanımı, enfeksiyöz nedenler, otoimmün pankreatit, gebelik gibi etiyojiler miscellaneous grup olarak sınıflandırıldı. İAP ise; AP tanı kriterlerini karşılayan fakat laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir etiyojije ulaşamayan grup olarak tanımlandı.

Çalışmamızın istatistiğinde sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı ulaşılan sayıya göre Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık ile belirtildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız Student t test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi ve Fischer Exact testi kullanıldı. Analiz için SPSS 25.0, Medics- e picos programları kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 08.07.2020 tarih ve 2020/8-23 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK VERİLER VE KOMORBİD HASTALIKLAR

Kliniğimizde, son 7 yılda (2013-2020) AP tanısı alan 1000 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların 589'u (%58,9) kadın, 411'i (%41,1) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 62.15±17.79 (aralık; 19-93), erkeklerin yaş ortalaması 58.1±16.33 (aralık; 18-96) idi. Hastalar komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde 364 hastada (%36,4) ek komorbid hastalık olmadığı, 335 hastada (%33,5) bir, 190 hastada (%19) iki, 110 hastada (%11) ise üç ve üzeri komorbid hastalığın eşlik ettiği görüldü. Hastaların komorbid hastalık sayıları ve oranları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hastaların Komorbid Hastalık Dağılımı

Komorbid hastalık	n (%)
Hipertansiyon	425 (%42,5)
Diyabet	266 (%26,6)
KAH	135 (%13,5)
KOAH/astma	51 (%5,1)
SVH	41 (%4,1)
KBY	36 (%3,6)
GİS dışı malignite	21 (%2,1)

KAH=koroner arter hastalığı, KOAH=Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVH=Serebrovasküler Hastalık, KBY=Kronik Böbrek Yetmezliği, GİS =Gastrointestinal Sistem

4.2. ETİYOLOJİ

Tüm hasta gruplarında etiyoloji dağılımına baktığımızda 558 (%55,8) hastanın BAP, 230 hastanın İAP (%23), 78 hastanın (%7,8) HAP, 45 hastanın (%4,5) AAP, 89 hastanın (%8,9) diğer AP grubunda olduğu görüldü. Cinsiyetler arasında hastaların etiyolojileri açısından dağılımı Tablo 11'de özetlenmiştir. Her iki cinsiyette de BAP en sık rastlanan etiyoloji olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı oranda kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür (%63,6 vs. %44, p <0.001). Kadınlarda tüm yaş gruplarında BAP ilk sırada iken, HAP ve AAP istatistiksel olarak anlamlı oranda erkeklerde daha sık görülmekte idi (%11,6 vs. %5, p<0.001 ve %9 vs. %1,3, p<0.001).

Erkeklerde 50 yaşın altında etiolojide HAP ilk sırada iken, 50 yaşın üzerindeki erkeklerde kadınlarda olduğu gibi BAP'in ilk sırada olduğu görölmüştür.

Tablo 11: Cinsiyetlere göre etioloji dağılımı

Etiyoloji	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	p
<i>Biliyer</i>	183 (%32,8)	375 (%67,2)	<0.001
<i>Hiperlipidemi</i>	48 (%61,5)	30 (%38,5)	<0.001
<i>Alkol</i>	37 (%82,2)	8 (%17,8)	<0.001
<i>Diğer</i>	39 (%43,8)	50 (%56,2)	>0.05
<i>İdiopatik</i>	104 (%45,2)	126 (%54,8)	>0.05
<i>Toplam</i>	411	589	

Tüm olguların 141'inde (%14,1) tekrarlayan AP (RAP) atağı bulunmaktaydı. Alt grup analizinde BAP olgularının 58'inde (%10,3), HAP olgularının 27'sinde (%34,6), AAP olgularının 15'inde (%33,3), İAP olgularının 22'sinde (%11,7) RAP olduğu göröldü.

4.3. HASTALIK ŞİDDETİ VE MORTALİTE ORANLARI

RAC'ne göre 389 hasta (%38,9) MAP, 418 hasta (%41,8) MSAP, 193 hasta (%19,3) SAP grubunda idi. Hastaların BISAP skorlarına göre dağılımına baktığımızda; 191 hasta (%19,1) 0, 202 hasta 1, 385 hasta 2, 80 hasta 3, 80 hasta 4, 62 hastanın da 5 skoruyla hastaneye yatışının yapıldığı göröldü. Hastanede ortalama yatış süreleri MAP grubunda 6.16 ± 3.2 , MSAP grubunda 7.66 ± 4.42 , SAP grubunda 13.80 ± 12.04 gün idi. Çalışmaya dahil edilen 1000 hastanın 42'sinde (%4,2) mortalite geliştiği göröldü. Mortalite görölen 42 hastanın RAC ve BISAP skorlamasına göre dağılımları tablolarda özetlenmiştir (Tablo 12-13). Mortalite görölmeyenlerin yaş ortalaması 57.88 ± 14.01 iken, mortalite görölenlerin yaş ortalaması 71.43 ± 16.23 idi ($p=0.001$). Mortalite görölen 42 hastanın 27'si kadın (%4,5), 15'i erkekti (%3,6). Mortalite açısından cinsiyetler arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0.157$). Etiyolojilere göre baktığımızda BAP'de %4,4, HAP'de %2,5, AAP'de %6,6, İAP'de %4,3 ve diğer grupta %2,2 oranında mortalite göröldüğü tespit edildi.

Mortalite oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p<0.05$).

Tablo 12: RAC'na göre mortalite dağılımı

RAC	Hasta sayısı n (%)	Mortalite sayısı n (%)
Hafif	389 (%38,9)	0
Orta şiddette	418(%41,8)	7 (%1,7)
Ağır şiddette	193(%19,3)	35 (%18,1)

RAC= Revize Atlanta Sınıflaması

Tablo 13: BISAP skorlamasına göre mortalite dağılımı

BISAP skoru	Hasta sayısı n (%)	Mortalite sayısı n (%)
0	191	0
1	202	0
2	385	7 (%1,8)
3	80	8 (%10)
4	80	13 (%16,3)
5	62	14 (%22,6)

Cox regresyon tek değişkenli analizde ileri yaş (>65 y) ($p=0.003$), HT ($p=0.007$), iskemik kalp hastalığı ($p=0.001$) ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenirken, DM ($p=0.336$), hiperlipidemi ($p=0.593$), SVH ($p=0.95$), KOAH/astma ($p=0.209$), KBY ($p = 0.209$), malignite ($p = 0.101$), cinsiyet ($p=0.171$), mekanik/meşinik dışı nedenler ($p=0.261$) ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Tablo 14). Çoklu regresyon analizinde KAH'ın mortaliteyi bağımsız olarak 3,2 kat arttırdığı (%95 CI; 1.5-6.5; $p=0.001$) görülmüştür.

Tablo 14. Komorbid hastalıklar ve mortalite arasındaki ilişki

Değişken	Hazard ratio (CI; %95)	p
KAH (var/yok)	4.2 (2.1-8.4)	<0.001
DM (var/yok)	1.3 (0.7-2.5)	0.336
HT (var/yok)	2.8 (1.3-6)	0.007
KOAH (var/yok)	1.2 (0.3-4)	0.72
SVH (var/yok)	0.95 (0.22-4.05)	0.95
KBY (var/yok)	2.14 (0.65-7.01)	0.209
Malignite (var/yok)	2.7 (0.8-9.3)	0.1
Cinsiyet (E/K)	1.5 (0.81-3.1)	0.171
>65 yaş (65 yaş üzeri/altı)	3.11 (1.4-6.5)	0.003
Mekanik/mekanik dışı nedenler	1.4 (0.7-3)	0.261

KAH=Koroner Arter Hastalığı, DM=Diabetes Mellitus, HT=Hipertansiyon, KOAH=Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVH=Serebrovasküler Hastalık, KBY=Kronik Böbrek Yetmezliği

BISAP skoru 3 ve üzerinin RAC sınıflamasına göre SAP'li hastaları göstermedeki sensitivitesi %79, spesifitesi %91, pozitif prediktif değeri (PPV) %69, negatif prediktif değeri (NPV) ise %94 olarak görüldü (kappa=0.85).

5. TARTIŞMA

AP, hastane yatışı gerektiren GİS'i ilgilendiren nedenler arasında ilk, tüm nedenler arasında ise 21. sıradadır. İnsidansı 13-45/100.000 arasında değişmektedir (163). 2009 yılında ABD'de 8653 AP ilişkili ölüm saptanmış olup bu oran 1/100.000 olarak bildirilmiştir. İki nokta altı milyar dolar maliyete neden olarak GİS ilişkili ölümler arasında 14. sırada yer almıştır (164).

AP'nin en yaygın iki nedeni safra taşı ve alkoldür. Diğer nedenler ise ilaçlar, hipertrigliseridemi, travma, enfeksiyon, genetik, anatomik, otoimmün ve iatrojenik nedenlerdir (163). Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması nedeni ile AP etiyolojisinin belirlenmesi, geliştirilmiş skorlama sistemleri ve prognostik göstergelerden faydalanarak hastalık şiddetinin öngörülmesi tedavinin erken başlanması ve hastanın triyajının doğru yapılarak optimal bakım sağlanması açısından önemlidir (102).

AP etiyolojileri farklı olmakla birlikte kadın ve erkekte benzer sıklıkta görülmektedir (165). Bizim çalışmamızda 1000 hastanın 589'u (%58,9) kadın, 411'i (%41,1) erkekti. Yaş ortalaması ise kadınlarda $62,15 \pm 17,79$, erkeklerde $58,1 \pm 16,33$ olmak üzere benzer şekilde 18-96 arası geniş bir yaş aralığına sahipti.

Dünya genelinde etiyolojide en sık neden olarak safra taşı, ikinci sıklıkta alkol bildirilmiştir (166). AAP erkeklerde daha sık görülürken, BAP kadınlarda daha yaygındır (164). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Coşkun B. ve ark.'ın yapmış olduğu 184 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada %60,9 BAP, %28 PEP ve %15 İAP olmak üzere en sık 3 neden belirtilmiştir (167). Tamer ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada ise %66 BAP ve %31 İAP en sık iki neden olarak gösterilmiştir. Benzer şekilde Ayten R ve ark.'ın çalışmasında da en sık iki neden BAP ve İAP bulunmuştur (168, 169).

Bizim çalışmamızda yeni tanı acil servise başvuran hastalar çalışmaya alındığından iatrojenik olan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hasta gruplarında etiyoloji dağılımına baktığımızda 558 (%55,8) hastanın BAP, 230 hastanın İAP (%23), 78 hastanın (%7,8) HAP, 45 hastanın (%4,5) AAP, 89 hastanın (%8,9) diğer AP grubunda olduğu görüldü. Her iki cinsiyette de BAP en sık rastlanan etiyoloji olmakla birlikte kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür. Kadınlarda tüm yaş

gruplarında BAP ilk sırada iken, HAP ve AAP istatistiksel olarak anlamlı oranda erkeklerde daha sık olduğu görüldü. Erkeklerde 50 yaşın altında etiolojide HAP ilk sırada iken, 50 yaşın üzerindeki erkeklerde kadınlarda olduğu gibi BAP'in ilk sırada olduğu görülmüştür. Literatürdeki diğer verilere bakıldığında çalışmamızda AAP oranının İzlanda, Almanya, Norveç, İsveç gibi Avrupa ülkeleri ve ABD (170-174) ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görüldü.

Kaliforniya'da 1994-2001 yılları arasında 70.231 AP tanısı alan çeşitli etnik kökenli hastanın bulunduğu geniş popülasyon bazlı bir çalışmada etiyojiler %32,6 biliyer, %20,3 alkol, %36,6 idiyopatik olarak gösterilmiştir (172). Ülkemizde 2014-2015 yılları arasında 335 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise %70,1 BAP, %16,1 İAP, %5,7 HAP, %4,8 AAP vakalarının olduğunu görmekteyiz (175). Çalık ve ark.'ın 1980-2016 yılları arasındaki AP'li 959 hastanın dahil edildiği derlemesinde vakaların %70'ini BAP, %16'sını İAP %16, %7'sini AAP, %4'ünü HAP'nin oluşturduğu bildirilmiştir (33).

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi ülkemizde yapılan diğer geniş hasta sayılı çalışmalara bakıldığında en sık nedenler BAP ve İAP olarak görülmüştür. AAP oranının toplumumuzda daha düşük görülmesi sosyokültürel yapıya bağlı olarak alkol kullanımının az olması ile ilişkili düşünüldü. Sebebi belirlenemeyen AP vakalarının nedeni yüksek oranda mikrolitiazis veya safra çamuru varlığı olarak gösterilmiştir (168). Çalışmamızda İAP'nin halen daha %20'lerin üzerinde görülmesinin gelişen teknoloji ve laboratuvar bulgularına rağmen önemli bir yer tuttuğunu görmekteyiz. Toplumumuza benzer şekilde Latin Amerika popülasyonlarında da AAP en az sıklıkta görülen ve BAP en sık görülen etioloji olarak bildirilmiştir (176, 177).

Hastaların bir kısmında AP'nin tekrarlayan episodlar şeklinde görülerek RAP'ye neden olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda RAP sıklığı %10-30 aralığında gösterilmiştir (178, 179). Cho J. ve ark.'ın RAP'de risk faktörleri üzerine yaptığı çalışmada, etiolojide alkol %48, safra taşı %31, idiyopatik %14 ve diğer grupta %7 oranında bulunmuştur (180). Magnusdottir B. ve ark.'ın rekürren ve kronik pankreatit üzerine yaptığı bir çalışmada hastaların %21 inde bir veya daha fazla RAP atağı gelişmiştir ve AAP en yüksek tekrarlama oranına sahiptir (181). Andersson ve ark.'ın çalışmasında AP hastalarının %21'inde RAP görüldü ve etiyojilerine bakıldığında %36 alkol ve %28 biliyer nedenler gösterilmiştir (182). Gullo L. ve ark.'ın 5 farklı

Avrupa ülkesinden 1068 hasta ile yaptığı çalışmada RAP sıklığını %27 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada %57 ile alkol en yüksek orana sahipti. BAP ise %25 ile ikinci sıklıkta yer almaktaydı (178). 1980'lerin ortalarına kadar çalışmalarda RAP oranı %31 olarak bildirilirken son 20 yılda yayınlanan popülasyon bazlı çalışmalarda %14,4'e gerilediği bildirilmiştir (178, 183). 532 hasta ile yapılan bir başka çalışmada %17 oranında RAP görülmüş ve bunların %33'ü alkole bağlı, %12'si biliyer ve %14'ü idiopatik grupta görülmüştür (183). Bizim çalışmamızda ise tüm olguların %14,1'inde RAP bulunmaktaydı. BAP olgularının %10,3, HAP olgularının %34,6, AAP olgularının %33,3, IAP olgularının ise %11,7'sini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre BAP hastalarında RAP oranı daha az görülmüştür. Bunun sebebi merkezimizde ilk AP atağı sonrası vakaların erken dönemde kolesistektomiye refere edilmesi ve RAP'nin en sık sebeplerinden olan AAP'nin daha az görülmesi ile açıklanabilir.

Bu yüzden ilk AP atak sonrası BAP hastalarında kolesistektominin, alkol kullanan hastalarda psikiyatrik destek sağlanmasının, hiperlipidemisi olan bireylerin de medikal tedavilerinin erken başlanması morbidite ve maliyet etkinlik açısından önemli olacağını ön görebiliriz.

Etiyolojinin mortalite üzerine etkisine bakıldığında yapılan birçok çalışmada BAP'nin idiopatik, hiperlipidemi ve alkol gibi diğer etiyolojilere kıyasla daha düşük mortalite oranına sahip olduğu görülmüştür (184-187). Zhu Y. ve ark.'ın yapmış olduğu bir çalışmada farklı etiyolojilere göre ölüm sayılarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. En yüksek ölüm oranı idiopatik, alkol, hiperlipidemi, biliyer pankreatit gibi nedenler dışında çeşitli şiddetli AP nedenlerin bulunduğu grupta görülmesine rağmen şiddetli biliyer pankreatitle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak şiddetli HAP (%14,1) ve İAP (%15,9)'de meydana gelen ölümler kıyaslandığında şiddetli BAP (%5,6)'e göre önemli ölçüde yüksek bulundu (188). Zheng Y. ve ark 2461 AP tanısı alan hastayı mortaliteye göre etiyolojik gruplara ayırdığında HAP (%1,38) ve BAP(%2,03)'in, AAP (%2,03) ve diğer nedenlerin bulunduğu gruba (%2,21) göre mortalitesini daha düşük bulmuşlardır (189). Gullo ve ark. ise 1068 hastanın dahil edildiği etiyoloji ve mortalite ilişkisinin incelendiği çalışmasında etiyopatogenetik mekanizmaların hastalığı başlattıktan sonra AP seyrinde mortalite üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (187). Waldemar ve

ark.'ın yapmış olduğu etiyojinin AP seyri ve sonuçları üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada AAP (%5,3), BAP (%10) ve diğer grup (%5,5) arasında mortalitede herhangi bir fark görülmedi (190). Bizim çalışmamızda BAP'de %4,4, HAP'de %2,5, AAP'de %6,6, IAP'de %4,3 ve diğer grupta %2,2 oranında mortalite görüldü ve mortalite oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Cinsiyet ile AP şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde Lankisch ve ark.'ın AP ve cinsiyet ilişkisinin araştırıldığı çalışmasında cinsiyet ve hastalık şiddeti arasında bir korelasyon görülmedi (191). Benzer şekilde Uomo G. ve ark.'ın 1173 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmasında kadın ve erkek cinsiyette AP'de mortalite açısından anlamlı fark görülmedi (192). Literatürdeki diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da mortalite açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (191). Pezzilli ve ark. ise diğer çalışmalardan farklı olarak erkek cinsiyetin hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu savunmuşlardır. Ancak bu çalışmada etiyojik gruplarda kadınların dağılımının çarpık oluşu, alkolik ve diğer grupta kadın hasta olmaması ve idiyopatik grupta sadece iki kadın hasta olması nedeni ile bu çalışmanın diğerleri ile kıyaslanabilmesi tartışmalıdır (193).

Yapılan birçok çalışmada ileri yaşta AP'nin daha kötü sonuçlar geliştirdiği ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Carvalho R. ve ark.'ın çalışmasında yaş artışı ile birlikte; geçici ve devamlı organ yetmezliği, yoğun bakım ünitesinde uzamış yatış süresi, girişimsel işlem gerekliliğinde artış görülmüş ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (194). Koziel D. ve ark. <65 , 65-79 ve >80 yaş olmak üzere 3 gruba ayrılan hastalarda özellikle 80 yaşın üzerine olmak üzere 65 yaş ve üzerinde mortalitenin arttığını göstermişlerdir (195). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 65 yaş ve üzerinde mortalitede artış olduğu ve mortalite açısından bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür.

AP'de mortalitenin komorbidite ile ilişkisinin incelendiği Singh V. ve ark.'ın çalışmasında mortalite ile komorbid hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu görülmüştür (196). Li X. ve ark.'ın yapmış olduğu yağlı karaciğer, DM ve metabolik sendromun AP şiddeti üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yağlı karaciğer hastalığının artmış mortalite riski ile ilişkisi olduğu görülmüştür. DM, metabolik sendrom, özellikle hiperlipidemi ve obezitenin AP seyrinde olumsuz etkileri olduğu görülmüştür (197). Nojgaard C.'ın akut ve kronik pankreatit prognozuna

yönelik yaptığı çalışmada DM'nin yüksek mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (198). Nawaz H. ve ark.'ın diyabetik hastalarda AP şiddeti ve doğal seyrini inceledikleri bir çalışmada DM'nin hastane yatış süresini uzatsa da mortalite üzerine etkisi olmadığı görüldü (199). Shen H. ve ark.'ın AP'de diyabetin hastalık şiddeti ve mortalitesine etkisinin araştırıldığı çalışmada ise diyabetik hastalarda daha şiddetli ataklar görülmesine rağmen mortalitenin önemli ölçüde düşük olduğu izlendi (200). Bizim çalışmamızda ise DM ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Murata A. ve ark.'ın komorbiditelerin yaşlı AP hastaların sonuçları üzerindeki etkisini araştıran çalışmada komorbidite türlerinden kardiyovasküler, malign ve renal hastalıklar AP'li yaşlı hastalarda mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (201). Frey C. ve ark. 91 gün içinde en yüksek ölüm insidansı ile ilişkili spesifik komorbid durumları son zamanlarda görülen kanser, kronik kalp yetmezliği, KBY ve malnütrisyon olarak göstermişlerdir (202). Bizim çalışmamızda HT ve iskemik kalp hastalığı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenirken, DM, HL, SVH, KOAH/astma, KBY, malignite ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Çoklu regresyon analizinde ise KAH'ın mortaliteyi bağımsız olarak 3,2 kat arttırdığı görülmüştür. Kiat T. ve ark. da çalışmamıza benzer olarak yalnızca iskemik kalp hastalığının AP şiddetiyle anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (203). Beklenen yaşam süresinin artması yaşlı nüfusta ve dolayısıyla komorbid hastalığı olan popülasyonda artışa neden olmuştur. Komorbid hastalıkların AP seyri üzerinde etkisi düşünüldüğünde mortaliteyi ön görmede komorbid hastalık sayısının, ciddiyetinin ve türünün göz önünde bulundurulması gereklidir. Çalışmamızda >60 yaş ve iskemik kalp hastalığı varlığı mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir. Ranson, APACHE II, Imries ve Glogow gibi AP şiddetini belirlemede kullanılan skorlama sistemlerinde yaş bir parametre olarak dahil edilmiştir. Benzer şekilde mortalite üzerinde önemli etkisi olan KAH'ın da skorlama sistemlerinde bulunması gerektiği düşünülmektedir.

AP şiddetini ön görmede kullanılan skorlama sistemleri karşılaştırıldığında 1974 yılında tanımlanan Ranson skoru hala kullanılmaktadır. Çelikbilek ve ark. 111 hasta ile yaptıkları çalışmada, Ranson skorlaması için SAP'yi ön görmedeki duyarlılığı %48, seçiciliği %73, negatif prediktif değeri %84, pozitif prediktif değeri ise %31 olarak bildirilmiştir (204). Khanna A. ve ark.'ın çalışmasında ise SAP'yi ön görmede

duyarlılığı %83,9, özgüllüğü %78, pozitif prediktif değeri %74,3, negatif prediktif değeri ise %86,5 olarak görülmüştür (205). Başka bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %84,2, %89,8, %69,6, %95,3 olarak bildirilmiştir (206). Ranson skorlaması ile tam bir değerlendirme yapılabilmesi için 48 saat gerekmesi bu skorlamanın dezavantajıdır.

APACHE II skoru yoğun bakım ünitelerinde takip edilen kritik hastaları değerlendirmek için geliştirilmiştir. 12 parametreye yaş ve kronik hastalık değerlendirilmesi de dahil edilerek oluşturulmuş bu sistemin kullanımının zor ve karmaşık olması, İÖP ve NP ile infekte ve steril nekrozu ayırt edememesi dezavantajlarıdır (207). Hastanın başvuru anında ve sonrasında günlük olarak hesaplanabilmesi ise avantajlarındandır. Chatzicostas ve ark.'ın 153 hastanın dahil retrospektif olarak incelendiği çalışmasında APACHE II'nin AP için ilk 24 saatte sensitivitesi %54, spesifitesi %78, pozitif prediktif değeri %43, negatif prediktif değeri %86 olarak görülmüştür (208). Khanna ve ark. ise SAP'yi öngörmede sensitivite ve spesifiteyi sırasıyla %80,6, %82,9 olarak açıklamışlardır (205).

AP'de BT bulgularından yola çıkarak hesaplanan Balthazar (CTSI) ve Modifiye CTSI skorlamaları incelendiğinde, Modifiye CTSI skorlaması Kumar ve ark.'ın skorlama sistemlerinin AP şiddetini öngörmedeki yerinin araştırıldığı çalışmasında eğri altında kalan alana (AUC)'ye göre en yüksek doğruluğa sahipti (0.919). Bu çalışmada Modifiye CTSI'yi sırasıyla APACHE II (0.834), Ranson (0.754) ve BISAP (0.684) skorlaması takip ediyordu (209). Bir başka çalışmada ise CTSI skorlaması SAP'yi ön görmede sensitivitesi %85,7, spesifitesi %71, PPV %50,8, NPV %93,4 görüldü (206). Ülkemizde Çelikbilek ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada ise SAP ve MAP hastaları karşılaştırıldığında CTSI skorlarında bir fark bulunmadı (204). Görüntülemeye dayalı bu skorlama sisteminde lokalize komplikasyonların saptanabilmesi bir avantajken, sistemik yanıt göstermede kısıtlı olması ve gebelikte kullanılamaması dezavantajlarıdır.

BISAP skorlamasının hastalık şiddetini öngörmedeki yeri incelendiğinde Chandra S. ve ark.'ın 12 prospektif kohorttan toplanarak yapılmış meta-analizde farklı hasta popülasyonlarında ve hastalığın şiddetinde SAP'i tahmin etmede oldukça iyi performans gösterdiği görüldü. SAP organ yetmezliğinin 48 saat ve daha uzun sürmesi olarak tanımlandığında BISAP performansı çok daha yüksek bulundu (210). Yapılan çalışmalarda BISAP'ın mortaliteyi tahmin etmede APACHE II ile benzer doğrulukta

olduğu gösterilmiştir (211). Önceki çalışmalarda BISAP skorlama sisteminin AP'de mortaliteyi ön görmedeki AUC değeri 0.82 gösterilmiştir (11, 12). Mok S. ve ark.'ın çalışmasında da BISAP skoru benzer bir AUC değeri göstermiştir. BISAP skorlamasının SAP'ı öngörmede istatistiksel parametrelerin ayrıntılı analizinde BISAP puanının duyarlılığı %70,7, özgüllüğü %92,9 ve pozitif prediktif değeri %64,4, negatif prediktif değeri ise %31,4 bulunmuştur (212).

Cho Y. ve ark. yaptığı 299 hastanın dahil edildiği bir çalışmada artan BISAP skorları ile artan SAP ve ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BISAP skorlama sistemi SAP ve mortaliteyi öngörmede yüksek spesifite ve negatif prediktif değer göstermiştir. BISAP'ta skor 3 ün SAP ve mortalite için optimal duyarlılık ve özgüllük eşiği olduğu görüldü. Yine bu çalışmada BISAP değeri 3 ve üzerinde olan hastalarda SAP gelişme olasılığı 76,1 kat ve ölüm olasılığı 121,7 kat daha fazla bulundu (26). Papachristou G. ve ark. 'ın 185 hastanın prospektif incelendiği bir çalışmasında genel mortalite %3,8 olup, %15,4'ünde BISAP skoru 3 ve üzerindeydi. BISAP skorlamasının hastalık şiddetini ön görmede duyarlılığı %37,5, özgüllüğü %92,4, pozitif prediktif değeri %57,7, negatif prediktif değeri %84,3 bulunmuştur (206).

Wu B. ve ark. AP'de erken mortalite tahmini üzerine geniş popülasyon temelli bir çalışma yaptılar. Bu çalışmada BISAP 2'nin altında olan hastalarda mortalite <%1, skor 2 iken %2 ve 3 ve üzerinde %5-20 olup skorun artmasıyla mortalitede artış görülmüştür (211).

Ülkemizde Çelikkalek ve ark.'ın 111 hastanın retrospektif incelemesiyle yapılmış olan çalışmasında AP şiddetini belirlemede BISAP ve Ranson skorlamaları eş değer bulunmuştur. SAP'yi predikte etmede eşik değeri bu çalışmada BISAP için skorunun 1 olduğu belirtildi. BISAP skorlaması için SAP'yi öngörmede sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %61, %70, %35, %87 olarak bildirilmiştir. Çalışmada mortalite 2 hastada gelişmiş ve bu hastalarda BISAP skoru 2 hesaplanmıştır. Ancak sayının az olması nedeni ile algılayıcı işletim eğrisi yapılamamıştır (204). Bizim çalışmamızda BISAP skorlamasına göre 1000 hastanın 191'i 0, 202'si 1, 385'i 2, 80'i 3, 80'i 4 ve 62'si 5 skoruna sahipti. Bu hastalardan 0 ve 1 grubunda mortalite izlenmedi. Skoru 2 olan 7 hasta (%1,8), 3 olan 8 hasta (%10), 4 olan 13 hasta (%16,3) ve 5 olan 14 hastada (%22,6) mortalite görüldü. BISAP skoru 3

ve üzerinin RAC sınıflamasına göre SAP'li hastaları saptamada sensitivitesi %79 ve spesifitesi %91 olarak g r ld .

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Retrospektif verilerin incelenmiş olması nedeni ile bazı verilere ulaşmada kısıtlamalar yaşanmıştır. Acil servise başvuran ve buradan yatışı yapılan hastaların mortalite verilerini içermesi kısıtlılıklarındandır. Acil servise başvuran hastaların alınması nedeni ile PEP gibi iatrojenik vakalar çalışmamıza dahil edilememiştir. Merkezimizde çalışmaya alınan vakaların olduğu dönemlerde EUS yapılamaması da İAP oranının beklenenin üstünde çıkması ile ilişkilendirilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RAC, AP tanılı hastaların sınıflandırılmasında standart bir terminoloji sağlayarak, doğru tedavi planlanmasına yardımcı olur. SAP vakalarını öngörmek için çeşitli skarlama sistemleri geliştirilmiştir. BISAP skarlama AP şiddetini belirlemede kullanılmaya başlanan yeni, hızlı, kolay ve ucuz bir skarlama sistemidir. Yapılan birçok geniş popülasyon bazlı çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da bakıldığında Türk toplumunda güvenilir bir şekilde pankreatitin şiddetini ve prognozunu belirlediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamız ülkemizde BISAP skarlama sisteminin değerlendirildiği en geniş sayılı çalışmadır. Çalışmamızda BISAP skorunun üç ve üzerinde AP şiddetini öngörmeye yüksek sensitivite ve spesifitesi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda vakalar etolojiye göre gruplara ayrıldığında ülkemizde daha önce de yapılan çalışmalara benzer şekilde en sık nedenin BAP olduğu görüldü. Bunu ikinci sıklıkta İAP izledi. İAP vakalarının hala sık olarak görülmesi saptanamayan safra çamuru ve mikrolitiazise yönelik tetkiklerin yetersiz kalması ile ilişkili düşünüldü. Vakalarda toplam mortaliteye bakıldığında ise literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla mortalitenin daha düşük olduğu görüldü. Bu durum çalışmamızda ağırlıklı olarak BAP vakalarının bulunması, erken ve etkin tedavi başlanmış olması ile acil servisten yoğun bakım takibi gereken ancak yer olmaması nedeni ile başka merkeze sevkı yapılan hastaların dahil edilememesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda aynı zamanda altmış yaşın üzerinde olmak ve KAH'ın olması da mortalite üzerinde artışla ilişkili bulundu. Bu nedenle skarlama sistemlerinde bir parametre olarak KAH varlığının da bulunmasının hastalığın prognozunu öngörmeye katkısı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Working GI, APA APG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*[et al]. 2013;13(4 Suppl 2):e1.
2. Friedman LS. MD. In: Maxine A. Papadakis MD SJMM, editor. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment Liver, Biliary Tract & Pancreas Disorders*. 57 ed2018. p. 738.
3. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6(4):279-85.
4. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, Hinton A, Conwell DL. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2017;46(4):482-8.
5. McNabb-Baltar J, Ravi P, Isabwe GA, Suleiman SL, Yaghoobi M, Trinh Q-D, et al. A population-based assessment of the burden of acute pancreatitis in the United States. *Pancreas*. 2014;43(5):687-91.
6. Fagenholz PJ, Fernández-Del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo Jr CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Annals of epidemiology*. 2007;17(7):491. e1-. e8.
7. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41. e3.
8. Singla A, Simons J, Li Y, Csikesz NG, Ng SC, Tseng JF, et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1995-2001.
9. Friedman LS. MD. In: Maxine A. Papadakis MD SJM, MD, editor. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment Liver, Biliary Tract & Pancreas Disorders*. 57 ed2018. p. 742.
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
11. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(2):435-41.
12. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703.
13. In: Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40 ed: Churchill Livingstone; 2008. p. 1183-90.
14. O'Toole TJ, Sharma S. *Physiology, somatostatin*. 2019.
15. Guyton AC. *Text Book of Medical Physiology*. 7 ed: Saunders; 1989.

16. Lamberts SW, Van der Lely A-J, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(4):246-54.
17. Huang X-Q. Somatostatin: Likely the most widely effective gastrointestinal hormone in the human body. *World journal of gastroenterology*. 1997;3(4):201.
18. Millbourn E. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Cells Tissues Organs*. 1950;9(1-2):1-34.
19. Guyton JEHAC. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 13 ed2016. p. 825-7.
20. Darwin L. Conwell PAB, Norton J. Greenberger. In: Dennis L. Kasper M, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Disorders of the Gastrointestinal System* 19 ed2017. p. 2093.
21. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline gastroenterology*. 2019;10(3):292-9.
22. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, Sutton R, Wu BU, Vege SS, et al. Acute pancreatitis—progress and challenges: a report on an international symposium. *Pancreas*. 2015;44(8):1195.
23. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *Journal of inflammation research*. 2018;11:77.
24. Darwin L. Conwell PAB, Norton J. Greenberger. In: Dennis L. Kasper M, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Disorders of the Gastrointestinal System* 19 ed2017. p. 2091.
25. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155-65.
26. Cho Y-S, Kim H-K, Jang E-C, Yeom J-O, Kim S-Y, Yu J-Y, et al. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(3):483-7.
27. Wu D, Lu B, Xue H-d, Yang H, Qian J-m, Lee P, et al. Validation of Modified Determinant-Based Classification of severity for acute pancreatitis in a tertiary teaching hospital. *Pancreatology*. 2019;19(2):217-23.
28. Mallick B, Shrama DJ, Siddappa P, Dhaka N, Malik S, Sinha SK, et al. Differences between the outcome of recurrent acute pancreatitis and acute pancreatitis. *JGH Open*. 2018;2(4):134-8.
29. Elzouki A-N, Alsaed O, Saeed A, Ayash A, Khan FY. Incidence and epidemiological features of acute pancreatitis among adult inhabitants in Qatar. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(1):95.
30. Zhang W, Hu J, Yao B, Yang X, Song L, Yin T, et al. Evaluation of early prognostic factors of mortality in patients with acute pancreatitis: a retrospective study. *Gastroenterology research and practice*. 2017;2017.
31. Padhan RK, Jain S, Agarwal S, Harikrishnan S, Vadiraja P, Behera S, et al. Primary and secondary organ failures cause mortality differentially in acute pancreatitis and should be distinguished. *Pancreas*. 2018;47(3):302-7.

32. Osvaldt A, Viero P, Borges dCM, Wendt L, Bersch V, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *International surgery*. 2001;86(3):158.
33. Calik B, editor *Acute pancreatitis cases in Turkey: a review of the literature from 1980 to 2016*. Proceedings of 11th Global Gastroenterologists Meeting; Rome, Italy; 2017.
34. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(9):1400-15.
35. Johnson C, Lévy P. Detection of gallstones in acute pancreatitis: when and how? *Pancreatology*. 2010;10(1):27-32.
36. MOREAU JA, ZINSMEISTER AR, MELTON III LJ, DiMAGNO EP, editors. *Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study*. Mayo Clinic Proceedings; 1988: Elsevier.
37. Yadav D, O'connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(7):1096-103.
38. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(12):1427.
39. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas*. 2003;27(4):281-355.
40. Ranson H. In: Seymour Schwartz HE, editor. *Maingot's abdominal operations*. Acute pancreatitis 1990. p. 1555-66. .
41. Fortson MR, Freedman SN, Webster III PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1995;90(12).
42. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(4):984-91.
43. Scherer J, Singh V, Pitchumoni C, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):195.
44. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):2115-8.
45. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;59(7):845-64.
46. Dumonceau J-M, Andriulli A, Devière J, Mariani A, Rigaux J, Baron T, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2010;42(06):503-15.
47. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(13):909-19.
48. Cotton P. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut*. 1980;21(2):105-14.

49. Debi U, Kaur R, Prasad KK, Sinha SK, Sinha A, Singh K. Pancreatic trauma: a concise review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(47):9003.
50. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction. *Digestive and Liver Disease*. 2003;35:26-9.
51. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *American Journal of Gastroenterology*. 1991;86(5).
52. Toouli J, Roberts-Thomson I, Dent J, Lee J. Sphincter of Oddi motility disorders in patients with idiopathic recurrent pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 1985;72(11):859-63.
53. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
54. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis. *Digestive Surgery*. 2000;17(1):3-14.
55. Battelli M, Corte ED, Stirpe F. Xanthine oxidase type D (dehydrogenase) in the intestine and other organs of the rat. *Biochemical Journal*. 1972;126(3):747-9.
56. Gmaz-Nikulin E, Nikulin A, Plamenac P, Hegewald G, Gaon D. Pancreatic lesions in shock and their significance. *The Journal of Pathology*. 1981;135(3):223-36.
57. Fernandez-Cruz L, Sabater L, Gilabert R, Ricart MJ, Saenz A, Astudillo E. Native and graft pancreatitis following combined pancreas-renal transplantation. *Br J Surg*. 1993;80(11):1429-32.
58. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2670-6.
59. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*. 2003;27(1):1-13.
60. Kim K-p, Kim M-H, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(8):1605-16.
61. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB1* 0405-DQB1* 0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1264-9.
62. Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Tanaka J, Uchida K, et al. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas*. 2003;27(1):26-30.
63. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(25):2670-6.
64. Whitcomb D. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1999;45(3):317-22.
65. Ward J, Jenkins S, Sutton R, Petersen O. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *The Lancet*. 1995;346(8981):1016-9.
66. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44.

67. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1999;13(2):227-40.
68. Klar E. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg*. 1979;77:298-302.
69. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *International journal of pancreatology*. 1988;3(2-3):105-12.
70. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, Frossard J-L, Lee H-S, Bhagat L, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2001;280(5):G974-G8.
71. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas*. 2007;34(1):1-14.
72. Agarwal N, Pitchumoni C. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *The Gastroenterologist*. 1993;1(2):115-28.
73. Schmid S, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler M. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45(2):311-.
74. Andersson R, Wang X. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1999;28(1):141.
75. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2013;29(5):523.
76. Hall JC, Crawford HC. The conspiracy of autophagy, stress and inflammation in acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2014;30(5):495.
77. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):645-52.
78. Karabiber H, Selimoğlu MA. Kistik fibroz ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde pankreatik tutulum. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi*. 2009;44(1).
79. YÜRÜMEZ Y. Akut Pankreatitlerde Klinik Bulgular ve Tanı. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi-Özel Konular*. 2011;4(1):29-34.
80. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17:S15-S39.
81. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(4):889-923.
82. AKIN M, SONGÜR Y. Kronik Pankreatitlerde Klinik Bulgular ve Tanı. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi-Özel Konular*. 2011;4(1):81-7.
83. Mookadam F, Cikes M. Cullen's and Turner's Signs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(13):1386-.
84. Darwin L, Conwell PAB, Norton J, Greenberger. In: Dennis L. Kasper M, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Disorders of the Gastrointestinal System* 19 ed 2017. p. 2092-93.

85. Dettelbach MA, Deftos LJ, Stewart AF. Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(12):1249-55.
86. Schmidt J, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Warshaw AL. Trypsinogen-activation peptides in experimental rat pancreatitis: prognostic implications and histopathologic correlates. *Gastroenterology*. 1992;103(3):1009-16.
87. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *International journal of pancreatology*. 1997;21(2):105-10.
88. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(2):122-30.
89. Ferreira ADF, Bartelega JA, Urbano HCDA, SOUZA IKFd. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2015;28(3):207-11.
90. Carroll J, Herrick B, Gipson T, Lee S. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis and treatment. *American family physician* Volume 75, Number 10 ♦ May 15, 2007. 2007.
91. Heller SJ, Noordhoek E, Tenner SM, Ramagopal V, Abramowitz M, Hughes M, et al. Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1997;15(3):222-5.
92. Pereira R, Eslick G, Cox M. Endoscopic ultrasound for routine assessment in idiopathic acute pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019;1-7.
93. Raghuwanshi S, Gupta R, Vyas MM, Sharma R. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(6):TC06.
94. Arvanitakis M, Delhay M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715-23.
95. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, Lewandrowski KB, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology*. 1994;106(1):207-14.
96. Schmidt J, Hotz HG, Foitzik T, Ryschich E, Buhr HJ, Warshaw AL, et al. Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. *Annals of surgery*. 1995;221(3):257.
97. Semelka R, Kroeker M, Shoenut J, Kroeker R, Yaffe C, Micflikier A. Pancreatic disease: prospective comparison of CT, ERCP, and 1.5-T MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology*. 1991;181(3):785-91.
98. Hintze R, Adler A, Veltzke W, Abou-Rebyeh H, Hammerstingl R, Vogl T, et al. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy*. 1997;29(03):182-7.

99. Gupta R, Toh S, Johnson C. Early ERCP is an essential part of the management of all cases of acute pancreatitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1999;81(1):46.
100. He WH, Zhu Y, Zhu Y, Jin Q, Xu HR, Xion ZJ, et al. Comparison of multifactor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(11):1895-901.
101. Zerem D, Zerem O, Zerem E. Role of Clinical, Biochemical, and Imaging Parameters in predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2017;7(1):1.
102. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Revista de gastroenterologia de Mexico*. 2007;72(3):257-81.
103. Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology report*. 2018;6(2):127-31.
104. Zhao K, Adam SZ, Keswani RN, Horowitz JM, Miller FH. Acute pancreatitis: revised Atlanta classification and the role of cross-sectional imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(1):W32-W41.
105. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(3):118-24.
106. KONU RB. Revize Atlanta sınıflaması ve radyoloğun yol haritası. issue 02 volume 36 august 2017. 2017:46.
107. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Critical care medicine*. 1999;27(10):2272-83.
108. Banks PA, Freeman ML, Gastroenterology PPCotACo. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2379-400.
109. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon J, Suazo-Barahona J, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology*. 2004;4(1):42-8.
110. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):702-5; quiz 607.
111. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
112. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):738-44.
113. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 2006;93(6):738-44.

114. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;40(1):1.
115. McKay C, Evans S, Sinclair M, Carter C, Imrie C. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984–1995. *British journal of surgery*. 1999;86(10):1302-5.
116. Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340-4.
117. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Annals of surgery*. 2000;232(5):619.
118. Blamey S, Imrie C, O'Neill J, Gilmour W, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25(12):1340-6.
119. İnce AT, Yıldız K, Baysal B. Akut pankreatit. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 1(3):50-8.
120. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-6.
121. Mortelé KJ, Mergo PJ, Taylor HM, Wiesner W, Cantisani V, Ernst MD, et al. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings. *European journal of radiology*. 2004;52(1):67-72.
122. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American journal of surgery*. 2000;179(5):352-5.
123. Büchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *International Journal of pancreatology*. 1986;1(3-4):227-35.
124. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1988;70(4):227.
125. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367-72.
126. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129-35.
127. Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, Barber A, Norman J, Grendell J, et al. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Annals of surgery*. 2006;243(3):380.
128. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1974;61(6).
129. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(1):164-70.
130. Kylänpää-Bäck M-L, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppäniemi AK, Karonen S-L, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Critical care medicine*. 2001;29(1):63-9.

131. Koç U, Çam I. Revize Atlanta siniflamasi ve radyologun yol haritasi/Revised Atlanta classification and roadmap of radiologist. Turkish Journal of Radiology. 2017;36(2):46-52.
132. Freeman ML, Werner J, Van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas. 2012;41(8):1176-94.
133. Darwin L, Conwell PAB, Norton J, Greenberger. In: Dennis L, Kasper M, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. Disorders of the Gastrointestinal System 19 ed 2017. p. 2096-97.
134. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. Pancreas. 2013;42(6):924-31.
135. ALTINTOPRAK F. Akut Pankreatit Komplikasyonları. Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi-Özel Konular. 2011;4(1):48-55.
136. Stanten R, Frey CF. Comprehensive management of acute necrotizing pancreatitis and pancreatic abscess. Archives of Surgery. 1990;125(10):1269-75.
137. Polyzogopoulou E, Bikas C, Danikas D, Koutras A, Kalfarentzos F, Gogos CA. Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. Digestive diseases and sciences. 2004;49(1):150-4.
138. Zhou M-T, Chen C-S, Chen B-C, Zhang Q-Y, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. World journal of gastroenterology: WJG. 2010;16(17):2094.
139. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004;202(2):145-56.
140. Vadas P. Elevated plasma phospholipase A2 levels: correlation with the hemodynamic and pulmonary changes in gram-negative septic shock. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1984;104(6):873-81.
141. KOYUNCU A, GÖKGÖZ Ş. Akut Pankreatitte Görülen Sistemik Komplikasyonlar. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2001;23(1):65-72.
142. Pitchumoni C, Agarwal N, Jain NK. Systemic complications of acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology. 1988;83(6).
143. Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. HPB. 2009;11(2):166-70.
144. Hammad AY, Ditillo M, Castanon L. Pancreatitis. Surgical Clinics. 2018;98(5):895-913.
145. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. Gastroenterology. 2018;154(4):1096-101.
146. Baril NB, Ralls PW, Wren SM, Selby RR, Radin R, Parekh D, et al. Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? Annals of surgery. 2000;231(3):361.
147. McClave SA. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2012;36(1):24-35.

148. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Internal medicine*. 2012;51(6):523-30.
149. Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier R, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clinical Nutrition*. 2002;21(2):173-83.
150. Mandalia A, Wamsteker E-J, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Research*. 2018;7.
151. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1103-39.
152. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MA, Mann J, Conte ML, Saint S, et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2017;166(12):883-92.
153. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*. 2016;59(2):128.
154. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(3):284-91.
155. Wilson C, De Moya M. Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs delayed approach. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2010;99(2):81-5.
156. Gastroenterology WPotBSO. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54:iii1.
157. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Annals of surgery*. 2012;255(5):860-6.
158. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(5).
159. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994;330(17):1198-210.
160. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2011;98(1):18-27.
161. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-63.
162. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
163. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and management of acute pancreatitis. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018.

164. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-87. e3.
165. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
166. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva AL, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB*. 2019;21(3):259-67.
167. COŞKUN BN, TANDOĞAN G, EROĞLU A, KARADAYI D, Kader I, CANGÜR Ş, et al. Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Etyolojik ve Prognostik Faktörlerinin Retrospektif İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;38(2):67-73.
168. Soylu H, Savaş Ö, Yılmaz T, Suher M. Akut pankreatitli hastaların etyolojik ve prognostik değerlendirilmesi. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2008;83:124-28.
169. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, Nalbant A, Genç A, Demirci H, et al. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2011;1(1):17-21.
170. Lankisch P, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels A. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County: a study in a defined German population. *Pancreatol*. 2002;2(5):469-77.
171. Birgisson H, Moller PH, Birgisson S, Thoroddsen A, Asgeirsson KS, Sigurjonsson SV, et al. Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg*. 2002;168(5):278-82.
172. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-44.
173. Gislason H, Horn A, Hoem D, Andren-Sandberg A, Imsland AK, Soreide O, et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg*. 2004;93(1):29-33.
174. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(9):831-7.
175. YALÇIN MS, KARA B, ÖLMEZ Ş, YALAKİ S, ÖZTÜRK NA, TAŞDOĞAN BE, et al. Akut Pankreatit Epidemiyoloji Güncellemesi: 335 Vakanın Retrospektif Analizi. *Firat Tıp Dergisi*. 2016;21(4).
176. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg*. 2001;86(3):158-61.
177. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(3):259-67.
178. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Olah A, Farkas G, Levy P, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1959-62.
179. Gao YJ, Li YQ, Wang Q, Li SL, Li GQ, Ma J, et al. Analysis of the clinical features of recurrent acute pancreatitis in China. *J Gastroenterol*. 2006;41(7):681-5.

180. Cho JH, Jeong YH, Kim KH, Kim TN. Risk factors of recurrent pancreatitis after first acute pancreatitis attack: a retrospective cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(1):90-4.
181. Magnúsdóttir BA, Baldursdóttir MB, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Risk factors for chronic and recurrent pancreatitis after first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(1):87-94.
182. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, Drewsen G, Eckerwall G. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(9):891-4.
183. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2797-805; quiz 806.
184. Bai Y, Jia L, Wang B, Yang B, Wang L, Shi X, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong Province, China. *Digestion.* 2007;75(2-3):74-9.
185. Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, et al. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas.* 2007;35(3):232-7.
186. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas.* 2015;44(3):409-14.
187. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24(3):223-7.
188. Zhu Y, Pan X, Zeng H, He W, Xia L, Liu P, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas.* 2017;46(4):504-9.
189. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas.* 2015;44(3):409-14.
190. Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13(4):335-43.
191. Uomo G, Pezzilli R, Gabbriellini A, Castoldi L, Zerbi A, Frulloni L, et al. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: Results of a prospective multicentre study: ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas, phase II. *Digestive and liver disease.* 2007;39(9):829-37.
192. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Digestive diseases and sciences.* 2001;46(11):2470-4.
193. Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate A. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepato-gastroenterology.* 1998;45(23):1859.
194. Carvalho JR, Fernandes SR, Santos P, Moura CM, Antunes T, Velosa J. Acute pancreatitis in the elderly: a cause for increased concern? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2018;30(3):337-41.
195. Koziel D, Gluszek-Osuch M, Suliga E, Zak M, Gluszek S. Elderly persons with acute pancreatitis—specifics of the clinical course of the disease. *Clinical interventions in aging.* 2019;14:33.

196. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(12):1098-103.
197. Li X, Guo X, Ji H, Niu J, Gao P. Relationships between Metabolic Comorbidities and Occurrence, Severity, and Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis: A Narrative Review. *BioMed research international*. 2019;2019.
198. Nojgaard C. Prognosis of acute and chronic pancreatitis-a 30-year follow-up of a Danish cohort. *Dan Med Bull*. 2010;57(12):B4228.
199. Nawaz H, O'Connell M, Papachristou GI, Yadav D. Severity and natural history of acute pancreatitis in diabetic patients. *Pancreatology*. 2015;15(3):247-52.
200. Shen HN, Lu CL, Li CY. Effect of diabetes on severity and hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1061-6.
201. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2015;14(4):422-8.
202. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):733-42.
203. Kiat TTJ, Gunasekaran SK, Junnarkar SP, Low JK, Woon W, Shelat VG. Are traditional scoring systems for severity stratification of acute pancreatitis sufficient? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2018;22(2):105-15.
204. ÇELİKBİLEK M, DOĞAN S, AKYOL L, ZARARSIZ G, İrfan U, SELÇUK H. Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksinin Türk toplumunda değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal*. 21(1):5-10.
205. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;2013:367581.
206. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):435-41; quiz 42.
207. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-400.
208. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2002;25(4):331-5.
209. Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(2):127-31.

210. Chandra S, Murali A, Bansal R, Agarwal D, Holm A. The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis: a systematic review of prospective studies to determine predictive performance. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(4):208-13.
211. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703.
212. Mok SR, Mohan S, Elfant AB, Judge TA. The acute physiology and chronic health evaluation IV, a new scoring system for predicting mortality and complications of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44(8):1314-9.

