

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

ACİL SERVİSTE TANI ALAN AKUT PANKREATİT
HASTALARINDA SERUM CALCIPRESSIN-1
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Emrah SAVAŞ

EDİRNE-2021



TEŞEKKÜR

Acil tıp asistanlığına başladığım günden bu yana eğitimim hususunda gösterdiği hassasiyet ve emeklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'a ve Doç. Dr. Ömer SALT'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen, özellikle bu süreçte yaşadığım hastalıklarda yanımda olan sevgili eşim Suna SAVAŞ'a, bana babalığı öğreten ve hayatıma neşe katan kızım Duru SAVAŞ'a, beni yetiştiren, büyütüp okutan ve üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan Babam Ferit SAVAŞ'a, Annem Sara SAVAŞ'a, kardeşlerime, bu süreçte üzerimde emeği olan herkese teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PANKREAS ANATOMİSİ	3
PANKREAS FİZYOLOJİSİ	5
AKUT PANKREATİT	6
CALCIPRESSIN-1	20
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	24
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	53
ÖZET	56
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
AP	: Akut Pankreatit
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome- Akut Solunum Sıkıntısı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BISAP	: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis- Yatakbaşı Akut Pankreatit Şiddet indeksi
BK	: Biyokimya
BUN	: Blood Urea Nitrogen- Kan Üre Azotu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation- Yağın Damarıçi Pıhtılaşma
ERCP	: Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancretography- Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankretografi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GKS	: Glaskow Koma Skoru
MR	: Magnetic Resonance- Manyetik Rezonans
MRCP	: Magnetic Resonance Cholangiopancreatography- Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
RCAN 1	: Regulator of Calcineurin 1- Kalsinörin 1 Düzenleyicisi
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome- Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

TKS : Tam Kan Sayımı

USG : Ultrasonografi

VKG : Venöz Kan Gazı



GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), gastrointestinal sistem hastalıkları arasında en sık görülenlerdendir. Normal şartlar altında inaktif formda olan enzimlerin çeşitli nedenlerle aktif hale gelerek pankreasın dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi sonucunda oluşan inflamasyon ve karın ağrısıyla prezente olan hafif ve şiddetli tablolar ile karşımıza çıkan bir hastalıktır. Vakaların %75'i hafif klinik tabloya sahip olup kendiliğinden normale dönerken, %25'i şiddetli bir kliniğe sahip olup mortalite oranları yüksektir (1).

İnsan DSCR1 (Adapt78) geni ürünü olan Calcipressin-1 (RCAN-1) hücrelerin oksidatif stres karşısında adaptasyonunda rol oynamaktadır ve hücrelerin düşük miktarda oksidatif strese karşı geçici olarak apoptozunu engellemektedir (2). Bunu kalsiyum bağımlı bir serin-treonin fosfotaz olan Calcineurin' in protein fosfataz subünitesine bağlanıp, bunu Calcineurin'in endojen inhibitörü olarak yapmaktadır (3). Yetişkinlerde kalp, beyin, iskelet kası ve pankreas dokularında DSCR1 geninin ekspresyonunun oldukça yüksek olduğu görülmüştür (4). Calcipressinin kardiyak hipertrofi ve aterosklerotik hastalıklar, Down sendromu ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda önemli rolü olduğu gösterilmiş fakat pankreas üzerindeki spesifik rolü yeterince çalışılmamıştır (5). Norberg ve ark.'ı (6) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 7 farede deneysel olarak akut pankreatit oluşturulmuş ve 7 adet fare ile kontrol grubu oluşturulmuş, Calcipressin-1 düzeyleri deney grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda akut pankreatit tanısı alan grup ile kontrol grubu arasında Calcipressin-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. AP tanısında yeni bir biyomarker olması açısından umut verici olması beklenen Calcipressin-1 düzeyi ile hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Böylece Calcipressin-1 düzeylerinin AP hastalarında hem tanı hem

de mortalite açısından yeni bir belirteç olarak kullanılıp, kullanılmayacağını tespiti amaçlanmaktadır.



GENEL BİLGİLER

PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas, karın boşluğunun sağ üst kısmında midenin hemen arkasında yer alan 12-15 cm. uzunluğu, 60-80 g ağırlığı olan ekzokrin ve endokrin fonksiyonuna sahip bir organ olup retroperitoneal yerleşimlidir (7).

Pankreas anatomik olarak 5 bölüme ayrılır. Bunlar sırasıyla; baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruktur (8). Ancak unsinat proses kısmı her insanda bulunmayabilir (9);

Pankreas Anatomik Bölümleri

Baş: Bu kısım, ikinci lomber vertebranın sağında ve duodenum kavsi içinde yer almakta olup koledok kanalının son kısmı genellikle pankreasın baş kısmının içinden geçmektedir. Pankreas başının arkasında, sağ böbrek damarları, vena kava inferior ve distal koledok bulunmaktadır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırmaktadır (8). Pankreas anatomisi Şekil 1' de gösterilmiştir (10).



Şekil 1. Pankreas anatomisi (10)

Boyun: Yaklaşık 2 cm. kalınlığında olan bu bölüm pankreasın göreceli olarak daralan kısmıdır. Bu bölümün üstünde pilor ve duodenumun birinci kısmı, altında vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven bulunmaktadır (8).

Gövde: Bu kısım superior mezenterik damarların sol tarafında yer almaktadır. Gövdenin üstü splenik arter ve çölyak trunkusa, alt kenarıysa duodenumun dördüncü kısmına, treitz ligamanına ve ilk jejunal anslara komşudur. Gövdenin ön yüzünde bursa omentalisin arka duvarını yapan periton yaprağı bulunmakta ve gövdenin alt kenarı transvers mezokolonun iki yaprağı arasında bulunmaktadır (8).

Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer almaktadır. Kısmen hareketli olup dalağın hilusuna dek uzanmaktadır (8).

Unsinat proses: Aort ve inferior vena kavanın önünde, portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında bulunmaktadır. Unsinat proses sagittal kesitte superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altında yer almaktadır. Unsinat proses her insanda olmayabilir (8).

Pankreasın içerisinde, kuyruktan başa uzanan kanal bulunmaktadır. Bu kanala “Duktus pankreatikus” (Wirsung kanalı) denmektedir. Duktus pankreatikus; pankreası, pankreas başından terk edip biraz ileride safra kanalıyla birleşip Hepatopankreatik ampullayı (Ampulla Wateri) oluşturmakta ve duodenumun inen bölümünün arka duvarına açılmaktadır. Pankreasta ayrıca ‘Santorini kanalı’ adı verilen aksesuar kanal da bulunmaktadır. Pankreas iki dokudan meydana gelmektedir (7);

1-Ekzokrin Bölüm: Asinüslerden oluşmaktadır. Asinüslerden sindirim sıvıları ve bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanmakta ve bu karışımın geçtiği kanal duodenuma açılmadan hemen önce hepatik kanala açılmaktadır.

2- Endokrin Bölüm: Pankreas her biri yaklaşık 0.3 mm çapında, sayıları 1-2 milyon civarında olan langerhans adacıklarından oluşmuştur. Bu adacıklar birbirinden morfolojik olarak ayrılan 4 tip hücre içerir. Bu hücreler Alfa, Beta, Delta ve F hücreleridir (7).

Pankreasın arteriyel kanlanması üç arterle sağlanmakta olup bunlar ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterdir. Pankreasın venleri ise arterlere paralel bir şekilde seyretmektedir. Pankreasın venöz drenajı; üst pankreatikoduodenal ven ve alt pankreatikoduodenal ven ile olmaktadır (11). Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik

innervasyonu bulunmasına rağmen genellikle parasempatik innervasyon hakimdir. Sempatik ve parasempatik innervasyonun merkezi de çölyak gangliondur (12).

PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas ekzokrin ve endokrin bir organ olup %80- 85'ini ekzokrin pankreas, %1-3'ünü endokrin pankreas, geri kalan kısmı da ekstrasellüler matriks ve damarlar oluşturmaktadır (11-13). Pankreasın endokrin bölümünü; pankreasın yaklaşık %2'sini oluşturan Langerhans adacık hücreleri oluşturur ve hormonal salgıdan sorumlu olan kısımdır (14). Langerhans adacık hücreleri üç tip hücreden oluşur ve kapiller ağdan zengin yapısı ile kan şekerini anlık düzenleme görevini üstlenmektedirler. Langerhans hücrelerinin %60-80'ini oluşturan β -hücreleri insülin, %10-20'ini oluşturan α -hücreleri glukagon, yaklaşık %10'unu oluşturan delta hücreleri ise somatostatin salgılanmasından sorumludur (15).

Ekzokrin salgıda bulunan katyonlar öncelikle sodyum ve potasyum olup plazma konsantrasyonları aynıdır. Ekzokrin salgıda bulunan başlıca anyonlar ise klor ve bikarbonattır. Salgının akım hızı arttıkça ekzokrin salgı içerisinde bulunan bikarbonat konsantrasyonu artar iken klor konsantrasyonu azalmaktadır. Bu ekzokrin salgıda yer alan bikarbonat iyonları, mideden duodenuma ulaşmış olan asidik mide içeriğinin nötrale edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Normal koşullar altında ekzokrin pankreas salgısında %90'ı enzimler ve proenzimlerden oluşan 0,3 mg/mL protein yer almaktadır. Ekzokrin pankreas salgısının düzenlenmesi hormonal ve sinirsel olacak şekilde iki temel mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Hormonal düzenlemede yer alan temel iki hormon ince barsaktan salgılanan sekretin ve kolesistokinindir. Gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına zayıf da olsa etki etmektedirler. Sekretin, duodenum aside maruz kalırsa duodenum ve proksimal jejunum mukozasında olan yüzey epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu hormonun etkisi duktus epitelinden bol miktarda su ve bikarbonat karışımı salgının salgılanmasını uyarmaktadır. Kolesistokinin, 33 aminoasitli bir polipeptid olup bu salgının salgılanmasını ince barsak epitelinin aminoasitler ile karşılaşması sağlamaktadır. Kolesistokinin enzimden zengin pankreas salgısına yol açarken bikarbonat salgılanmasını ise zayıf bir şekilde uyarmaktadır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde diğer bir mekanizma da sinirsel uyarılar olarak sayılabilir. Pankreas bezi, vagusun uyarısı sonucunda asetilkolinin asiner hücrelere doğrudan etkisi ve diğer taraftan vagusun mideden asit salgılanmasını artırmasıyla dolaylı yoldan salgı artışı yapmaktadır. Sempatik sinir lifleri ise pankreasın kan akımını düzenlemekten sorumludur (16). Pankreasın ekzokrin salgısı protein, karbonhidrat ve yağların sindiriminde görev alan enzimleri içermektedir. Proteolitik enzimler; en çok salgılanan tripsin olacak şekilde

kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan oluşmaktadır. Proteinleri peptidlere parçalayan tripsin ve kimotripsindir. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitlere parçalar ve nükleazlar da nükleik asitleri parçalamakla görevlidir. Amilaz karbonhidratları sindiren enzim olup karbonhidratları parçalayıp disakkarit ve trisakkaritleri oluşturmaktadır. Yağ sindirimini ise pankreasın lipaz, kolesterol esteraz, fosfolipaz enzimleri üstlenir. Proteolitik enzimler sentez edildiklerinde inaktif formda olup intestinal kanala geçtikten sonra aktifleşmektedirler. Proteolitik enzimlerin intestinal kanala geçene kadar inaktif olmaları çok önemlidir. İnaktif oldukları için pankreas enzimler tarafından kendi kendini sindirilmemiş olur. Pankreasın asinüs hücreleri bunlarla birlikte tripsin inhibitörü adı verilen bir madde salgılamaktadır. Bunun görevi proteolitik enzimlerin aktivasyonu tripsin sayesinde olduğu için tripsin inhibisyonu yaparak diğer tüm proteolitik enzimlerin aktivasyonunu engellemektir. Pankreasta harabiyet ya da pankreas kanalında herhangi bir obstruksiyon olduğunda asinüslerde ve kanallarda çok miktarda enzim birikimine neden olur. Tripsin inhibitörü bu enzimlerin inaktivasyonunu sağlamakta yetersiz kalır ise pankreas enzimleri aktive olup çok kısa bir sürede pankreası sindirmeye başlar. Bunun sonucunda da AP kliniği oluşmaya başlar (17).

AKUT PANKREATİT

Tanım ve Epidemiyoloji

Akut pankreatit; pankreas sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle inaktif halden aktif hale geçerek pankreas ve çevre dokuları inflame ederek yaygın inflamasyon oluşturduğu, karın ağrısı ve kanda pankreas enzim seviyelerinin yüksekliği ile seyreden, tanısı pankreatik enzim yüksekliği ve radyolojik bulgular ile konulan, lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabilen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir pankreas hastalığı olarak tanımlanmaktadır (18).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde yapılmış olan çalışmalarda AP gastrointestinal sistem nedeniyle olan hastane yatışlarında ilk sıradadır. İnsidansı 4.9-35/100.000 aralığında yer almakta ve mortalite oranları da %3-17 arasındadır. Daha şiddetli seyreden nekrotizan pankreatit hastalarında mortalite; enfekte nekrozda %30, steril nekrozda %12, multiple organ yetmezliği olduğunda %47 civarındadır (19). Akut pankreatitte ilk iki hafta içerisinde ölümlerin en sık sebepleri sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliği olarak bilinmektedir. İkinci haftadan sonra ise sepsis ve sepsisle ilgili komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (20).

Hastalıkların epidemiyolojisi zamanla değişebilir. Nüfus artışı ve göç, alkol tüketimi ve tütün kullanımında değişiklik olması, obezitenin artması, pankreatitin metabolik nedenlerinin tanınması ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve kalitesinin artırılması sonucunda epidemiyolojide değişiklikler olmuştur (21). Dünyadaki AP insidansı, erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadan yılda 100.000 genel popülasyon için 34 vaka olduğu bildirilmiştir (22). Hastalık genellikle orta yaşlı ve yaşlıları etkilemektedir (23). Yüksek insidans bölgeleri Kuzey Amerika ve Batı Pasifik bölgeleri iken Avrupa düşük bir insidans bölgesi olarak görülmektedir (24).

Etyoloji

Akut pankreatit etyolojisinde en önemli iki neden alkol ve safra taşlarıdır. Safra taşları ve alkol AP çok büyük yere sahip olsalar da pek çok neden akut pankreatite yol açabilmektedir. ABD verilerine göre de AP vakalarının %80'inden fazlasının nedeni safra taşları ve alkoldür. Türkiye'de de yapılmış olan çalışmalarda en sık nedenler arasında safra taşları ve alkol olduğu gösterilmiştir (25). AP etyolojisinin sınıflandırılması tablo-1 de gösterilmiştir (26);

Tablo-1. Akut Pankreatit etyolojisi (26)

<u>Obstruktif nedenler</u>	<u>Metabolik Bozukluklar</u>
<ul style="list-style-type: none">• Safra taşları• Safra çamuru ve mikrolityazis• Tümörler• Parazitler• Pankreatik divisum• Oddi sfinkter disfonksiyonu• Anular pankreas	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliseridemi• Hiperkalsemi
	<u>ERCP Sonrası</u>
	<u>Travma</u>
	<u>Enfeksiyonlar</u>
	<u>İskemi</u>
	<u>Hereditör Faktörler</u>
<u>Alkol, Toksin ve İlaçlar</u>	<u>İdiopatik</u>

Akut pankreatit gelişiminde en sık iki neden safra yolu taşları ve alkol kullanımınıdır (27). Fakat safra kesesi taşlarının sadece %3-7'sinde AP gelişmektedir. 5 mm'den küçük taşlar ve erkek cinsiyette olan safra taşlarının pankreatit geliştirme ihtimali daha yüksek olarak görülmektedir (28). Neden saptanamayan akut pankreatitli hastaların %20-40'ında biliyer

çamur saptanmıştır. Biliyer pankreatit gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlar; kese içinde multiple milimetrik taşların varlığı, koledok taşı, sistik kanalının geniş olması, koledok-Wirsung açısının geniş olması, ortak kanalın uzunluğunun 5 mm'den büyük olması sayılabilir. Bu durumlar pankreatik kanala safra reflüsüne zemin hazırlayarak pankreatit gelişimini kolaylaştırmaktadır (29).

Alkol, sindirim ve lizozomal enzimlerin pankreas asiner hücrelerinden sentezlenmesini arttırarak etki göstermektedir ve bu nedenle AP'den ve asinusun kolesistokinine aşırı duyarlı hale gelmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (30).

Hipertrigliseridemi (özellikle 1000 mg/dL'nin üzerindeki konsantrasyonlar), AP ile ilişkilidir. Fakat daha düşük seviyelerde de pankreatit olabilir. Bu durum obezite, diabetes mellitus, hipotiroidi, gebelik ve oral kontraseptif ilaçlar gibi klinik durumlar nedeniyle olabilir (31).

Daha nadir olarak Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP) sonrası, travma sonrası, Oddi sfinkteri disfonksiyona bağlı, vaskülitler, bağ doku hastalıkları, hiperkalsemi, periampüller divertiküller, kistik fibrozis, böbrek yetmezliği, koksakivirüs ve kabakulak gibi viral enfeksiyonlar, Ascaris gibi safra stazına sebep olabilecek parazitler, Legionella ve Mycoplasma enfeksiyonları ve direk toksik etki (diüretikler, sülfonamidler) veya immünojenik mekanizmalarla (6- merkaptopürin, aminosalisilatlar) ilaçlar pankreatit ataklarına yol açabilir (32). ERCP, safra yolları ve pankreas kanallarının değerlendirilmesinde sık kullanılan invazif bir yöntem olup bu işlem sırasında aşırı manipülasyon, sfinkterotomi, irrigasyon ya da kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması pankreatit gelişmesine neden olabilir (33).

Uzun süredir olan hiperkalsemi AP'a yol açabilmektedir. Bunun dışında primer hiperparatiroidi, vitamin D intoksikasyonu, koroner arter bypass cerrahisi sırasında yüksek doz kalsiyum uygulanması, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve total paranteral nutrisyon, pankreatit için sayılabilecek riskler arasındadır (34).

Bazı otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus, primerbiliyer siroz vs), gebelik, vaskülitler, akrep zehiri vb. durumların da pankreatite neden olabileceği bildirilmiştir (33).

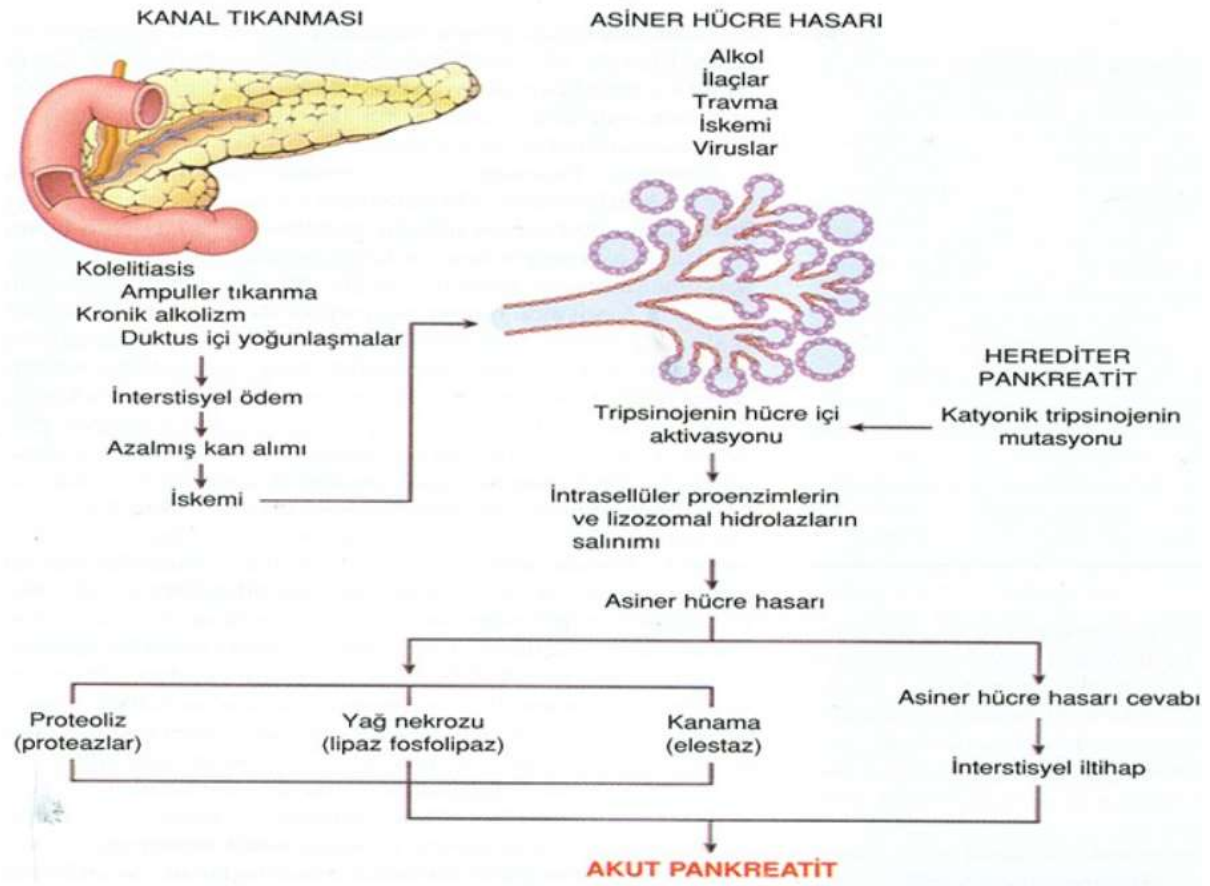
Patogenezi

Pankreatitin patofizyolojisinde (35);

- 1) Ödem
- 2) İnflamasyon

3) Parankimal hücre hasarı bulunur.

İnflamasyon, tripsinojen ve zimojen gibi pankreatik enzimlerde prematüre aktivasyon oluşturup pankreatik dokunun otodijesyonuna ve hücre yıkımına yol açmaktadır. Öncelikle inflamatuvar fazda lokalize, fokal pankreatik hasar ve ödem oluşmaktadır. Ciddiyet artarsa inflamasyon jeneralize boyut alır ve çevre yağ dokuya ve parankime yayılıp pankreas dokusunun nekrozuna yol açmaktadır. İkinci fazda yayılmış olan inflamasyon pankreatik kanallar ile beraber damarsal yapılarda nekroz ve kanamalara neden olabilir. Akut pankreatit patofizyolojisi Şekil 2’ de gösterilmiştir (19). Pankreas dokusunun %30’undan fazlasında nekroz olması mortalitenin ve morbiditenin artmasına neden olur. Hasarın üçüncü fazı ise en ciddi durum olan multiorgan yetmezliğidir. Bu durum sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilir ve bu da multi-organ yetmezliğine gidebilir. Bu durum sepsis benzeri tepki ile miyokard depresyonu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve böbrek yetmezliğine yol açabilir (35).



Şekil-2. Akut pankreatit patofizyolojisi (10)

Akut pankreatitin patofizyolojisiyle ilişkili olarak pek çok teori mevcuttur. En çok desteklenen teori pankreas asiner hücrelerinden salgılanan sindirim enzimlerinin aktivasyonu sonucunda pankreas dokusunun hasar görmesidir. Farklı etiyojilere, çeşitli şiddetlerde ataklara ve farklı komplikasyonlar görülse de laboratuvar ve ortak klinik bulguları meydana getirirler (36). Ortaya atılan bütün teorilerin ortak noktası, sindirim enzimlerinin aktive olması gereken anatomik bölge haricinde bir yerde aktive olmaları ve bu enzimlerin aktive oldukları bölgeye hasar vermeleridir. Akut pankreatit patofizyolojisinde açıklanmış teorilerden bazıları şunlardır;

1. Tıkanıklık-salgılama teorisi: Buna göre, pankreatik duktus veya koledok kanal distalinde safra taşları ya da başka bir neden ile obstrüksiyon gerçekleştiği zaman kanal basıncı yükselir ve pankreas ekzokrin sekresyonu pankreas dokusuna sızmaya başlar. Sonucunda inflamasyon tetiklenir ve AP tablosu oluşur (37).

2. Ortak kanal teorisi: Herhangi bir nedenle safra kanalının distal uçtan tıkanması sonucunda safra yolundaki salgılar pankreas kanalına doğru ilerler. Safra salgısının maruziyeti pankreas kanal mukoza bariyerini bozarak kanal epitel geçirgenliği artırır. Epitelden geçen sindirim enzimleri pankreas dokusunda hasara neden olur (37).

3. Pankreatik kanal geçirgenlik artışı: Duktal mukozanın alkol, hiperkalsemi vb. nedenlerle bozularak pankreas sindirim enzimlerinin bozulmuş mukozadan geçerek pankreas parankimine sızmasıdır (37).

4. Duodenal reflü teorisi: Billroth-2, gastrektomi gibi cerrahiler sonrasında sfinkter yetmezliği gelişebilir. Duodenumda basınç artışına neden olan olaylar sonucunda bağırsak içeriği özellikle de enterokinaz enzimi geri kaçarak pankreas dokusuna ulaşır. Sonuçta, enterokinaz ile etkileşen pankreas sindirim enzimleri aktif hale gelir ve AP tablosu gelişir (37).

Tanı

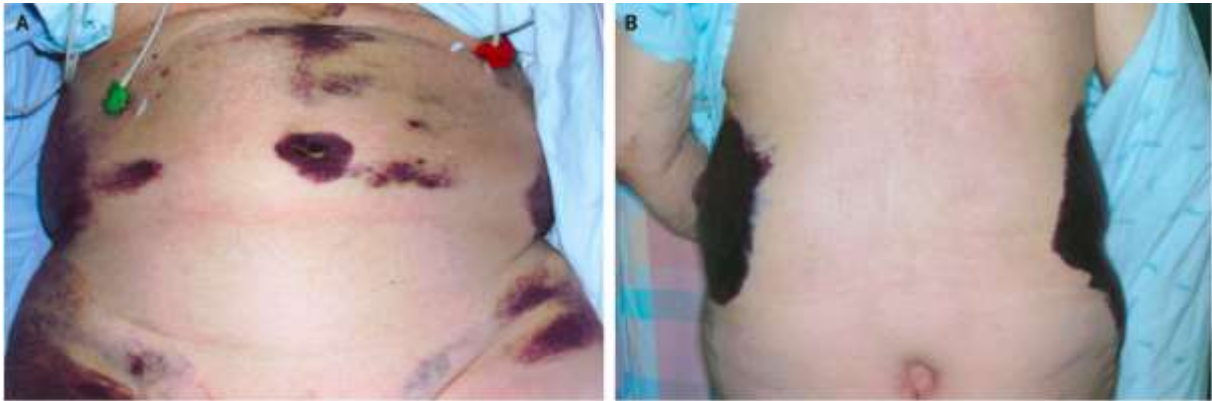
Akut pankreatit tanısı fizik muayene, öykü, klinik bulgular, görüntüleme ve laboratuvar ile konur. Tanı, aşağıdaki üç parametreden ikisinin bulunması ile konur (1);

1. Ani başlayan kuşak tarzında üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz/lipaz düzeylerinde normalin üç katından fazla yükseliş

3.Bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografide (USG) akut pankreatite özgü bulguların varlığı.

Klinik: Karın ağrısı ile gelen her hastada AP akla gelmelidir. AP'li hastaların çoğunda akut başlangıçlı, şiddetli epigastrik karın ağrısı vardır. Bazı hastalarda ağrı sağ üst kadranda olabilir veya nadiren sol tarafla sınırlı olabilir (38). Hastaların yaklaşık %50'sinde ağrı sırtta yayılır. Ağrı birkaç saatle sınırlı kalabilir ya da günlerce devam edebilir ve oturarak veya öne doğru eğilerek kısmen rahatlayabilir. Safra taşı pankreatiti olan hastalarda ağrı iyi lokalizedir ve ağrının başlangıcı hızlıdır ve ağrı 10-20 dakika içinde maksimum düzeye ulaşır. Fakat kalıtsal veya metabolik nedenlere veya alkole bağlı pankreatitli hastalarda ise ağrı başlangıcı ani olmayabilir ve ağrı zayıf lokalize olabilir. Hastaların yaklaşık %90'ında birkaç saat sürebilen bulantı ve kusma vardır (39).

Şiddetli AP'de diyafragma inflamasyonuna bağlı plevral efüzyon gelişebilir ve bu durum hastada dispneye yol açabilir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda ağrı görülmeyebilir. Ağrıya genelde iştahsızlık, bulantı, kusma gibi semptomlar eşlik eder. Bulantı ve kusma vakaların yaklaşık %80-90'ında görülür. Bulantı, kusma, gastrik ve intestinal hipomotilite ve abdominal distansiyon sık karşılaşılan bulgulardır. Obstruktif nedenlere bağlı AP'lerde hastada ikter görülebilir. Olguların %60-90'ında ateş görülebilir. Ateş varlığı infeksiyon olduğu anlamına gelmemekle birlikte, infekte pankreatik nekroz, apse, pnömoni ve kolanjit gibi septik nedenlere bağlı görülebilir. Periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber bölgede (Grey Turner belirtisi) morarmış lekeler nadir görülmekle birlikte varlığı ciddi hemorajik pankreatiti gösterir (Şekil 3). Bu belirtiler fasyal tabakalar boyunca subkutan dokuya kan ya da kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir görülen lezyonlardır (40,41).



Şekil-3. Cullen Belirtisi (A), Grey Turner Belirtisi (B) (41)

Laboratuvar yöntemleri: Laboratuvar testleri arasında amilaz ve lipaz yükseklikleri tanı kriterlerinden olması nedeniyle daha ön planda kullanılmakla birlikte diğer birçok laboratuvar parametreleri de hastalığın prognozu ve şiddetini öngörmeye yardımcı olmaktadır (42). AP tanısında en çok kullanılan test serum amilaz düzeyi olmakla birlikte sensitivitesi yaklaşık %91-100 ve spesifitesi %71-98'dir. Amilazın yarılanma ömrü 10 saat olup kanda 3-5 gün yüksek kalabilir. Kandaki daha uzun süreli amilaz yüksekliği pankreatik psödokist veya pankreatik apseyi düşündürür. Kandaki amilaz düzeyi ile AP şiddeti arasında ilişki yoktur. Amilazın 3-5 gün zaman zarfında düzeylerinin normale gelmesi, hiperlipidemi, alkol ilişkili AP'de normal saptanabilmesi, pankreasa spesifik olmaması gibi durumlar kullanımını kısıtlayan bazı faktörler arasındadır. Pankreas dışında birçok organda da amilaz bulunmaktadır. Bunlar arasında tükrük bezi, over, meme, akciğer, karaciğer ve ince barsak gibi organlar bulunur. Bu nedenle benign ovaryan kist, papiller kistadenokarsinom gibi durumlarda amilaz yüksek saptanabilir. Böbrek yetmezliğinde amilazın atılımı azalır ve kanda daha yüksek değerlerde ölçülebilir (43).

C-reaktif protein (CRP) inflamasyona cevap olarak karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. AP'ye spesifik olmayıp CRP değerinin >150 mg/dL olması, şiddetli pankreatiti öngörmeye yardımcı olur ve uzun süreli devam eden yüksek CRP değerleri pankreas nekrozunu düşündürebilir (17). Genelde yükselmiş alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirübin değerlerinde yükselme sıklıkla obstrüktif nedenli AP'de görülmekle birlikte inflamasyonun ortak kanalı etkilemesi nedeniyle tüm AP'lerde de görülebilmektedir. Lökositler sıklıkla AP'de yükselir. Bu nedenle enfeksiyöz sebeplerin ekartasyonu önemlidir. AP'li hastalarda intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvazyonu hematokrit değerinde yükselmeye neden olur. AP'li hastalarda yüksek kan üre azotu (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler olabilir (42). Hipokalsemi nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, erken dönemde yağ nekrozu bölgelerinde kalsiyum tuzu birikimine bağlı gelişen sabunlaşma sonucu kalsiyum tüketimi ile geçici hipomagnezemi ve hipoparatiroidi oluşumu suçlanmaktadır (44).

Radyolojik yöntemler: Görüntüleme yöntemleri AP'nin tanısı, şiddeti, komplikasyonların gösterilmesi ve prognozunu öngörmeye kullanılmaktadır. AP tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri genel olarak ayakta direk batın grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, batın USG ve batın BT' dir. Akciğer grafisinde plevral effüzyon, diafragmada yükselme, bazolateral atelektaziler ve pulmoner ödem görülebilmektedir (45). Ayakta direk

batın grafisinde ise, pankreasa komşu ince barsak anslarındaki lokal ileusa bağlı ‘sentinel loop’ belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut-off belirtisi) ve pankreas lojunda kalsifikasyonlar dikkat çekebilir (46). Batın USG’de akut pankreatitli hastalarda pankreas genişlemiş ve hipoekoik görünmektedir. Ayrıca USG’de safra kesesi ve safra yollarında taş da görülebilir. Peripankreatik sıvı da sıvı koleksiyonu olarak görülür. Fakat USG akut pankreatitin ekstrapankreatik yayılımını ve pankreas içindeki nekrozunu tam olarak görüntüleyemez (47). Batın BT, akut pankreatit için pankreastaki hasarı değerlendirmek açısından istenmesi gereken ilk tetkiktir. Akut pankreatitte BT bulgularını kategorize edersek (48);

-İntrapankreatit; diffüz veya segmental genişleme, ödem, hava baloncukları, pankreas psödokistleri, apseler

-Peripankreatik/ekstrapankreatik; pankreas dokusunu düzensizleşmesi, peripankreatik yağ dokusunun azalması, retroperitoneal ödem, sol ön pararenal boşlukta sıvı

-Lokal; Gerota fasyasının kalınlaşması, pankreas asitleri, plevral efüzyon.

Bilgisayarlı tomografi görüntülemesinin klinisyen için temel değeri, pankreasın iskemi nedeniyle nekrotik alanları belirleme kapasitesidir. Bu yüzden BT klinisyene hastalığın şiddeti hakkında ayrıntılı bilgi verir. Pankreas nekrozu en iyi intravenöz kontrastlı BT ile görüntülenebilir. Bu nedenle intravenöz kontrastlı BT cerrahi veya perkütan debridman açısından oldukça anlamlıdır (48).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR); BT literatürdeki çoğu çalışmada AP için tanısal görüntüleme altın standart olarak kabul edilirken, MR’ın önemi, pankreatik sıvı koleksiyonlarının ve nekrotize olmuş dokuların görüntülenmesi amacıyla giderek daha artmaktadır (49). MR’ın faydaları, BT’nin kontrast materyaline alerjisi olan hastaların görüntülenmesi ve kanama, vasküler komplikasyonlar, psödoanevrizmalar ve venöz tromboza karşı genel olarak daha fazla duyarlılık göstergesidir. Ayrıca, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) sekanslarının kullanılmasıdır. MRCP, akut pankreatitin sebeplerinden, biliyer taşların ve kanal anomalilerinin varlığı hakkında ayrıntılı bilgiler verir. Yapılan klinik çalışmalar MRCP’nin akut pankreatit biliyer etyolojisini açıklamada ERCP kadar etkili olduğunu göstermektedir. Bununla beraber MRCP daha az invaziftir ve komplikasyon beklentisi yoktur (50).

Akut Pankreatit Şiddeti, Prognozu ve Skorlama Sistemleri

Akut pankreatit şiddetinin belirlenmesi, AP yönetiminde en önemli ilk adımlardan biridir. Hastaya uygun tedavilerin seçilmesine, hasta triyajının sağlanmasına, uygulanabilir tedavilerin başlatılmasına ve hastanın komplikasyon riskini azaltılmasına yardımcı olur (51). AP hastalarının %70-80'inde hafif seyirli görülürken yaklaşık %20-30'luk kısmında ağır ve mortal bir gidişat görülebilir. Şiddetli pankreatitlerin erken tanı alması tedavi ve yaklaşımı belirlemek yoğun bakım yatışı yapılıp yapılmayacağını belirlemek, agresif bir tedavi uygulanıp uygulanmayacağı kararını almak açısından son derece önemlidir. Bu nedenle çeşitli araştırmalar sonucunda hastalığın şiddet ve prognozunu belirlemeye yönelik kriter ve skorlama yöntemleri halihazırda geliştirilmiştir. AP'de birçok skorlama sistemi kullanılmaktadır ve bu skorlama sistemlerinin hiçbiri prognoz tayininde tek başına yeterli olamamaktadır. Bazı skorlama sistemlerinin tamamlanması 48 saat sürer, yalnızca bir kez kullanılabilir ve yüksek derecede duyarlılığı ve özgüllüğü yoktur, bazılarının ise klinikte yararı sınırlı olabilmektedir (52).

Ranson kriterleri: Ranson kriterleri morbidite ve mortaliteyi belirlemede en sık kullanılan skorlama yöntemlerinden biridir. Ranson ve arkadaşları tarafından 1976 yılında akut pankreatitin şiddetini tespit etmek amacıyla hematolojik, biyokimyasal ve çoklu klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi şeklinde oluşturulan bir skorlama sistemidir. Toplam 11 parametreden oluşur. 5 parametre hastanın ilk başvuru sırasında, diğer 6 parametre ilk başvurudan 48 saat sonra bakılır. Yıllar içinde 11 parametre 10'a düşürülerek biliyer pankreatit için modifiye edilmiştir (Tablo-2). Ranson kriterlerinin her birine bir puan verilir. Puan arttıkça mortalite artar, prognoz kötüleşir. Toplam puan üçten az ise hafif pankreatit olarak değerlendirilir. Mortalite %1-2'dir. Majör komplikasyon oranı %3-7'dir. Üç ya da daha fazla puan alan hastalar şiddetli pankreatit olarak tanımlanır. Mortalite oranları %62'ye kadar çıkabilmektedir. Akut pankreatit şiddetini belirlemede faydalı bir yöntemdir ancak; fazla kriter içermesi, tam değerlendirme için 48 saat gerekmesi, interstisyel pankreatit, nekrotizan pankreatit, akut ödematöz pankreatit ayırımlarının yapılamaması dezavantajlarıdır (53).

Tablo 2. Ranson kriterleri (53)

Başvuru anında	
Non-biliyer Pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Yaş >55• WBC > 16000/mm³• Glukoz > 200 mg/dl• AST > 250 IU/L• LDH > 350 IU/L	Biliyer Pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Yaş >70• WBC > 18000/mm³• Glukoz > 220 mg/dl• AST > 250 IU/L• LDH > 400 IU/L
48. saatte	
Non-biliyer Pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Hematokritte düşme > %10• Baz açığı > 4 mEq/L• Sıvı replasmanı > 6 L• BUN artışı > 5 mg/dl• Kalsiyum < 8 mg/dl• PaO₂ < 60 mmHg	Biliyer Pankreatit <ul style="list-style-type: none">• Hematokritte düşme > %10• Baz açığı > 5 mEq/L• Sıvı replasmanı > 4 L• BUN artışı > 2 mg/dl• Kalsiyum < 8 mg/dl

APACHE-II skorlaması: Akut pankreatit hastalarında mortalite riskini ve yoğun bakım yatış ihtimalini öngörmeye kullanılan bir skorlamadır. Skorlama rektal ateş, yaş, ortalama arter basıncı, kalp hızı, serum sodyum, arteriyal pH, PaO₂, serum potasyum, hematokrit, serum kreatinin, Glaskow Koma Skoru (GKS), beyaz hücre sayısı gibi parametreler içerir. İlk başvuruda APACHE-II skorunun 7 den büyük olması %76 özgüllük, %65 duyarlılık olduğunu göstermiştir. APACHE-II skorlaması yalnızca ilk başvuruda kullanılmaz. Hastanede yatış süresince tekrarlanabilir. Dezavantajları, kompleks olması ve AP için özgün olmamasıdır (54).

IMRIE kriterleri: Imrie kriterleri Ranson kriterlerinin modifiye şeklidir. Skorlar ilk başvurudan 48 saat sonra hesaplanır ve her bir kriter bir puan alır. Üç puanın altı mortalite %3, üç puan ve üzeri olması kötü prognoz belirtisidir. Kriterler; yaş>55, WBC>15000, LDH>600U/L, glukoz>180 mg/dl, PaO₂<60 mg/dl'dir. Imrie skorlama sistemi; şiddetli akut pankreatitte duyarlılık %71, özgüllük %78, pankreatik nekrozda duyarlılık %64,7, özgüllük %63,6, organ yetmezliğinde duyarlılık %76, özgüllük %74,5 mortalitede duyarlılık %100

özgüllük %58,7'dir. Dezavantajları; 48 saat sonra yapılıyor olması ve vakaların %30'unu kaçırmış olmasıdır (55).

Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP): 2000-2001 yılları arasında Wu ve meslektaşları tarafından geliştirilmiştir. Kolay uygulanabilen, ucuz, akut pankreatitin şiddetini belirlemede etkili bir skora sistemidir. Gerekli olan parametreler: laboratuvar testleri, klinik bulgular, akciğer grafisidir (Tablo-3). Skora 24. saatin sonunda yapılır ve her bir kriter bir puan alır. Sıfır puan alan vakalarda mortalite %1den azdır. Beş puan alan hastalarda mortalite %22'lere kadar artar. Dezavantajı, geçici organ yetmezliğini ayırt edememesidir (56,57).

Tablo 3. BISAP Kriterleri (57)

BISAP
1. Kan Üre Azotu > 25 mg/dl
2. Mental Durum Değişikliği (GKS<15)
3. Yaş < 60
4. Plevral Efüzyon Varlığı
5. İki veya Daha Fazla SIRS Kriteri varlığı

Bilgisayarlı Tomografi şiddet indeksi (BALTHAZAR Skoru): Balthazar tarafından BT'de görüntülenen pankreas dokusunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. BT'de nekroz, inflamasyon, sıvı koleksiyonu bulunmasına göre sınıflandırılır. Toplam puan 10'dur ve 6 üzeri puan alınması ciddi hastalık olduğunu gösterir. %30 üzeri nekroz varlığı mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Tedavi

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi yoktur. Bununla beraber hastalarda yatıştan itibaren yeterli sıvı replasmanı, analjezinin sağlanması, oksijen desteği ve beslenme desteğinin uygun bir biçimde planlanması tedavinin temelini oluşturmaktadır. AP'li bütün hastalara kristalloid solüsyonlar 5-10 mL/kg/saat miktarında agresif hidrasyon şeklinde kardiyovasküler, renal veya diğer komorbid faktörler göz önüne alınarak verilir. Hipovolemisi olan, hipotansiyonu, taşikardisi olan hastalara ilk olarak yarım saatte 20 mL/kg olacak şekilde, sonraki 8-12 saatte 3 mL/kg IV olacak şekilde hidrasyon verilmelidir. Hastanın hidrasyon ihtiyacı sık aralıklarla yeniden değerlendirilir. Hidrasyon desteği doktorun klinik değerlendirmesi, hematokrit takibi ve BUN takibine göre ayarlanır. AP'li hastada yeteri kadar sıvı replasmanı yapıldığının göstergeleri arasında, hastanın vital bulgularında düzelmeler (nabız

< 120 atım/dakika, ortalama arter basıncı 65 ila 85 mmHg arasında), idrar çıkışının 0,5-1 mL/kg/saat arasında seyretmesi ve hematokrit düzeyinin yüzde 35 ila 44 arasında seyretmesi sayılabilir (59). AP'nin ilk saatlerinde yapılan agresif sıvı replasmanı morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Yetersiz hidrasyon hipotansiyona ve akut tübüler nekroza neden olabilmekle birlikte 24 saatte devam eden hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimine neden olabilmektedir (60).

Akut pankreatitli hastalarda en sık şikayet karın ağrısıdır. Karın ağrısının analjeziklerle tedavi edilmesi gerekmektedir. Çünkü kontrolsüz ağrının hastanın hemodinamisini bozduğu bilinmektedir. AP'li hastalarda ağrı kontrolü sağlamada opioidler etkili ve güvenlidir (61). Bazı çalışmalarda morfinin oddi sfinkter basıncında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden meperidin morfine tercih edilmektedir (62).

Akut pankreatit katabolik bir süreç olduğu için, hastanın beslenmesi oldukça önemlidir. Genelde oral alımın hastalık tanısı ardından kesilmesi kabul gören bir yöntemdir. Oral beslenmeye başlamak için hastanın ağrısının tamamen geçmesi ve laboratuvar değerlerinin normale dönmesini beklemek gerekemeyebilir. Hastanın ağrısının hafiflemesi ve gıda alımını tolere edebilir hale gelmesi ile oral beslenmeye geçilir. Hafif pankreatitli hastalarda normal diyet ile oral alımın sağlanmasının güvenli olduğu ve hastanede yatış süresini kısalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiş, başka bir çalışmada ise lipaz seviyelerinin normale dönmesini beklemeden, oral beslenmeye başlanabileceği gösterilmiştir (63). Şiddetli AP'li hastalarda, enteral tüple beslenme yapılmalıdır. Parenteral beslenme ise oral beslenmenin yapılamadığı veya enteral tüpü tolere edemeyen hastalara başlanmalıdır (64).

Akut pankreatit ile başvuran tüm hastalar alkolün azaltılması ya da kesilmesi önerilmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, alkol bırakma danışmanlığı alan daha önce alkole bağlı akut pankreatiti geçirmiş hastalarda 2 yıllık bir süre içinde tekrarlayan AP insidansında azalmaya yol açtığını göstermiştir (65).

Akut pankreatitte antibiyoterapiyle ilgili 14 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; profilaktik antibiyotik kullanımının, enfeksiyöz komplikasyonları önlemede yerinin olmadığı gösterilmiştir. AP'de antibiyotik tedavisinin enfekte nekrotizan pankreatit varlığında ve daha ileri girişimsel işlem düşünüldüğü durumlarda yararlı olduğu gösterilmiştir (66).

Akut pankreatitin tedavisinde gerek görülen durumlarda bazı girişimsel tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. ERCP biliyer pankreatitlerde bir tedavi seçeneğidir. ERCP, impakte olmuş safra taşı gösterildiğinde 72 saat içinde yapılmalıdır. Akut kolanjitli hastalarda ilk 24 saat içinde ERCP önerilirken; kolanjiti olmayan hastalarda ERCP'nin ne zaman

yapılacağını öngören kanıtlar bulunmamaktadır (67). AP sonrasında ortaya çıkmış komplikasyonların ve hastalık seyri esnasında ortaya çıkan bazı durumların bazı girişimsel yöntemlerle tedavisi yapılabilmektedir. Bu girişimsel tedavi yöntemleri perkutan drenaj, endoskopik drenaj, video yardımcı retroperitoneal debridman, endoskopik veya perkutan transluminal drenaj, endoskopik ultrason eşliğinde endoskopik transgastrik veya transduodenal drenaj olarak sayılabilir. Cerrahi tedavi ise minimal invaziv bir yaklaşımın başarısız olmasından sonra tercih edilir (68).

Komplikasyonlar

Akut pankreatit komplikasyonları, lokal komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar olarak iki ana grupta incelenir (69).

Lokal komplikasyonlar:

Peripankreatik sıvı: AP sonrası erken dönemde pankreasın içinde veya yakınında, pankreas çevresinde, fibröz doku granülasyonundan oluşan bir duvarı olmadan sıvı toplanmasıdır. Hastaların yaklaşık %50'sinde kendiliğinden gerileme görülürken hastaların geri kalan kısmında ilerleyip pankreas apsesine veya pankreas psödokistine dönüşebilir (69).

Pankreatik psödokist: AP'de lokal komplikasyonların en sık görülenidir. Başta amilaz olmak üzere diğer pankreatik enzimler bakımından fazla içerikli, fibröz bir doku ile çevrili olup epiteli bulunmayan lokalize sıvı birikimidir. Duktal basınç artışı neticesinde, protein tıkaçları, darlıklar veya daha sonrasında gelişen nekroza bağlı nedenlerle meydana gelmektedir. AP tanısı ardından genellikle 4-6. haftada oluşur, geçmeyen künt karakterde karın ağrısı, bulantı, ateş, sarılık, kusma, kilo kaybı, iştahsızlık, asit, ileus tablosu kliniğiyle görülebilir (70). İnatçı şekilde devam eden amilaz yüksekliği, psödokist belirtisi olabilir (71). Psödokist tanısında ultrasonografi ve abdominal BT kullanılır ve psödokistlerin yaklaşık 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta görülür. Psödokistlerin yaklaşık %40 kadarı kendiliğinden gerilemektedir. Gerilemediğinde eğer kistin çapı 5 cm'den azsa ve komplikasyonlara yol açmıyorsa 3-6 aylık periyodlarla USG ile takip edilir. Kistin çapındaki artış veya komplikasyonlara neden olması endoskopik veya cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Psödokistlerde genellikle tercih edilen kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi gibi internal drenaj yöntemleridir (72).

Pankreatik nekroz: Pankreatik nekroz ölü pankreatik parankim dokusu olup, çoğunlukla lokal ya da diffüz peripankreatik yağ doku ile ilişkilidir (73). Tanıda altın standart dinamik abdomen BT'dir. Pankreatik nekroz steril veya enfekte halde bulunabilir. Enfekte form pankreatik nekrozlu hastaların yaklaşık %40-70'inde görülebilir. Enfekte formdaki etkenler

arasında intestinal floraya benzer gram negatif bakteriler çoğunlukta olmakla birlikte, anaerob bakteriler ve mantarlar da görülebilmektedir. Pankreatik nekrozların steril komponentte olanları medikal yolla tedavi edilir. Pankreatik nekrozların enfekte olanlarında ise perkutan, endoskopik veya cerrahi debridman tedavisi yapılır (74).

Pankreatik abse: Pankreatik abseler pankreas psödokistlerinin veya pankreas nekrozunun enfekte olmasıyla oluşup tanısı radyolojik incelemede absenin karakteristik görünümünün tespiti veya abse içinden aspire edilen materyalden gönderilen kültürde üreme olması ile konulur. Tedavisi drenaj veya cerrahi girişim ile olur. Hastaya tanı sonrasında hızlıca uygun antibiyoterapi başlanmalıdır (70).

Sistemik komplikasyonlar: Akut pankreatitte en sık görülen komplikasyon sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Ölümün yaklaşık %80'ine sıvı elektrolit dengesindeki bozukluklar neden olmaktadır. Sıvı elektrolit dengesinin AP'li hastalarda bu denli önemli olmasının nedeni, kana karışan pankreas içeriğinin vazoaaktif nitelikte olması, çeşitli organ ve dokularda kaotik vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonlara neden olmasından kaynaklanmaktadır. AP gelişmesi ardından genellikle ilk belirti hiperglukagonemi nedeniyle hiperglisemi gelişimidir. Beta hücrelerinin harabiyeti neticesinde de hiperglisemi de gelişebilmektedir. AP'li hastalarda prediyabet ve diyabet gelişimi açısından artmış bir risk görülmektedir (73).

Akut pankreatitin bir diğer önemli sistemik komplikasyonu ise akut böbrek hasarıdır. Bu hasar pankreatik salgıların sistemik dolaşıma geçişi ardından bu salgıların renal damarlarda vazokonstriksiyona neden olması ile hipovolemi ve hipotansiyon gelişmesi neticesinde oluşmaktadır. AP'de akut böbrek hasarı gelişiminin mortalite oranlarını 5 kata kadar arttırdığı bilinmektedir (75). Plevral efüzyon gelişmesinde intraperitoneal pankreatik salgıların transdiyafragmatik olarak plevra boşluğuna veya retroperitoneal alana yayılması suçlanmaktadır ve torasentez materyalinden amilaz çalışılması ile kesin tanı konulabilir. AP nedeniyle oluşan plevral efüzyon atelektazi ve ARDS'ye sebep olabilir. ARDS oluşum mekanizması, akciğer surfaktanının major komponenti olan aktif fosfolipaz A (lesitinaz) aracılığı ile mikrovasküler trombozis oluşması ve fosfolipaz A2'nin lesitini parçalayarak damarsal geçirgenliğin artmasına ve akciğer ödemeine yol açması ile açıklanır (76).

Akut pankreatitli hastalarda koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olanlarda bu gibi komorbiditelerin alevlenmesi riski yüksektir. Sistemik komplikasyonların en mortal olanları arasında hipovolemi, şok, ARDS, DIC bulunur. Akut pankreatitte SIRS sık görülmekle birlikte SIRS'ın fizyopatolojisinde muhtemelen aktifleşmiş pankreas enzimlerinin (fosfolipaz, elastaz, tripsin ve diğerleri) ve çeşitli sitokinlerin (TNF-alfa, platelet aktive edici faktör) dolaşıma katılması suçlanmaktadır (77).

CALCIPRESSIN-1

Regulator of Calcineurin 1 (RCAN1) geni ilk olarak Estivill Laboratuvarında insan 21. kromozomunda, farelerin 16. kromozomunda ve ratların 11. kromozomunda var olduğu tespit edildi (4). Başlangıçta Down Syndrome Candidate Region 1 (DSCR 1) geni olarak adlandırılan bu gen için zaman içinde Adapt78, ZAKI-1, MCIP 4, Calcipressin 1 isimleri de kullanılmıştır (78), 2007 yılından sonra ağırlıklı olarak RCAN 1 isminin kullanılması tercih edilmektedir. Bu gen ürünü olan proteinler genellikle gen ismi ile anılırken bu gen proteinin calcineurini inhibe ettiğinin keşfedilmesi ile fonksiyonuna göre Calcipressin 1 olarak adlandırılmıştır (79).

Calcineurin regülatuar 1 geni her dokuda bulunan bir ekspresyon modeline sahip olmasa da birçok dokuda ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir. Beyin, pankreas, kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kasında yüksek ekspresyon seviyeleri bildirilmiştir. RCAN 1.1 izoformunun beyin, pankreas ve iskelet kasında RCAN 1.4 izoformuna göre çok daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür (4).

Reaktif oksijen türlerinin dokuda artması gibi oksidatif stres artışı durumunda Nükleer Faktör Kappa Beta (NFkB) üzerinden hücre içi kalsiyum artışı olur. Artan hücre içi kalsiyum seviyeleri kalsiyum bağımlı calcineurin aktivitesinde artışa yol açarak Nuclear Factor of Activated T hücreleri (NFAT) aktivasyonu ve ürettiği proteinler ile hücrede preolitik sürecin, apoptozisin başlamasına neden olur (80,81). Benzer mekanizma ile safra asitleri ve alkol metabolitleri calcineurin aktivasyonu ile asiner hücrelerin parçalanmasına sebep olarak akut pankreatit patogenezinde yer almaktadır (82). Calcipressin 1 calcineurinin katalitik protein fosfataz 2B subünitesine bağlanarak inhibisyonu, regülasyonunu gerçekleştirmektedir (3,79, 83). RCAN 1 indüksiyonunun oksidatif stres vb. durumlarda artarak hücre hasarını önlemede koruyucu bir role sahip olabildiği gösterilmiştir (84,85). Calcipressin 1' in genel olarak calcineurini inhibe ettiği gösterilse de bazı çalışmalarda calcineurin inhibisyonunun azaldığı (86), bazılarında hiç etkilenmediği görülmüştür (87). Hilioti ve ark. (88) yaptığı bir çalışma bu farklı etkilerin Calcipressin 1 seviyelerine bağlı olabileceğini göstermektedir.

Regulator of Calcineurin 1 geninin bu zamana kadar birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunların başında alzheimer hastalığı, Down Sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanserler gelmektedir. Alzheimer hastalarında artmış RCAN 1 ekspresyonu ile azalmış calcineurin aktivasyonu görülmekte olup bu da artmış hiperfosforile tau proteinlerinin helikal filamentler ve nörofibriller yumakların oluşumunu artırarak alzheimer patogenezinde yer aldığı belirtilmektedir (84,89,90). Serebral iskemi yaratılarak yapılan iskemi/reperfüzyon hayvan modellerinde eksojen calcineurin inhibitörlerinin (siklosporin-A,

Tacrolimus) nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (91-95). Aynı zamanda bu ajanların nöroprotektif etkisi olmadığı gösteren çalışmalar da mevcuttur (96-98). RCAN1 geninin Down Sendromu hastalarının kritik bölgesi olan 21. Kromozomda yer alması ve Down Sendromlu kişilerin özellikle beyin ve kalp dokusunda aşırı artmış ekspresyonun olması erken yaşta gelişen Alzheimer ve kalp hastalıkları üzerinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir (83,99).

Shuai ve ark. (100) yaptığı derlemede ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, kardiyak hipertrofi, kalp kapak displazileri ve aortik intramural hematoma gibi kardiyovasküler hastalıklarda RCAN1' in kritik role sahip olduğu ve gelecekte geliştirilebilecek bir hedef tedavi için önemli aday olduğu belirtilmektedir.

Down Sendromlu hastalarda artan diyabet insidansı 21. Kromozomun kan şekeri regülasyonunda rolü olduğunu desteklemektedir (101). Bu bulgulardan yola çıkarak Helguera ve ark. (102) tarafından yapılan bir çalışmada Down Sendromlu ve normal bireylerin fetal pankreas dokuları incelendiğinde Down Sendromlu bireylerin beta hücrelerinin morfolojisinin düzensiz olduğu, RCAN 1 seviyelerinin aşırı artmış olduğu ve daha az insülin sekresyonu yaptıkları görülmüş. Bir başka çalışmada da RCAN1' in ekzokrin asiner hücre proliferasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir (103).

Regulator of Calcineurin 1'in artmış düzeylerinin tümör supresyonu sağladığı bazı çalışmalarda görülmektedir (104-106). Ayrıca ekzojen calcineurin inhibitörü olan Siklosporin A ve Tacrolimus transplant rejeksiyonunda ve bazı immün hastalıklarda (Romatoid Artrit, psiriyazis, atopik dermatit, üveit vb) kullanım onayı almıştır ve diğer otoimmün hastalıkların tedavilerinde kullanım ümitleri devam etmektedir (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 17.02.2020 Tarih ve 04/11 Karar No' lu İzni (EK-1) ile Şubat 2020- Ağustos 2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi'nde gerçekleştirildi.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya acil servise başvurup, akut pankreatit tanısı alan 74 hasta ile bilinen kronik hastalığı olmayan ve acil serviste herhangi bir tanı almayan ciddi müdahale gerektirmeyen tanılar alan 74 adet kontrol (sağlıklı birey) grubu dâhil edilmiştir. Her iki gruptaki hasta ve/veya yakınlarına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta grubunda çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olması
2. Acil serviste akut pankreatit tanısı alması
3. Malignite tanısının bulunmaması
4. Alzheimer/Demens tanılarının bulunmaması
5. Down Sendromu tanısı olmaması
6. Gebe olmaması

Kontrol grubunda ise;

1. 18 yaşından büyük olması
2. Herhangi bir kronik hastalığının olmaması
3. Gebe olmaması, şeklinde belirlenmiştir.

ÇALIŞMA PLANI VE ÇALIŞILAN PARAMETRELER

Akut pankreatit grubu gönüllülerin demografik özellikleri, başvuru anındaki vital bulguları ve tanıda kullanılan Tam Kan Sayımı (TKS), Biyokimya (BK) ve venöz kan gazı (VKG) verileri hastanemiz bilgi işletim sistemi ENLİL[®]’ den alınarak çalışma formuna (EK-2) kaydedildi. Calcipressin-1 için 3 mL venöz kan acil serviste bulunan soğutucunun +4 °C sıcaklıktaki rafında 24 saat bekletildikten sonra acil serviste bulunan soğutucu özellikli santrifüjde +4 °C’ de 3000 devir/dakika hızında 20 dakika santrifüj edildi. İşlem sonrası en az 300 mikrolitre serum kısmı pipet yardımı ile alınıp eppendorf tüpüne koyulacak ve ağzı kapatıldıktan sonra Merkez Laboratuvarında bulunan soğutucuda -73 °C’ de çalışma gününe kadar bekletildi. Serum örnekleri laboratuvar çalışması günü önce dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözümleri sağlanmış olup daha sonra Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında sandwich ELİSA yöntemiyle Shanghai Sunred Biological Technology Co. Firmasının human (RCAN1) ELISA kit 201-12-6385 seri no’lu test kiti kullanılarak plazma Calcipressin-1 seviyeleri ölçümü gerçekleştirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılım özellikleri Shapiro Wilk testi ile sınıandı. İki grubun karşılaştırmasında normal dağılımlarına bağlı olarak Student t veya Mann Whitney-U, ikiden fazla grubun karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testi ve Fisher’in kesin testi ile araştırıldı. Nicel değişkenlerin ilişkisi Spearman korelasyon katsayısına bakılarak incelendi. Risk faktörlerin belirlenmesi ve mortalite üzerine bir tahmin modeli geliştirilmesi amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon ve çoklu lojistik regresyon (Forward Wald yöntemi) analizleri uygulandı. Model performansının değerlendirilmesinde ve eşik noktasının belirlenmesinde ROC analizinden (Youden indeks) yararlanıldı. Eğri altında kalan alanların (AUC) karşılaştırılması için De Long testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için ortalama ve standart sapma, medyan ve çeyrekler açıklığı ile minimum-maksimum değer verilirken nitel değişkenler için sıklık ve yüzde verildi. Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS (23.0) paket programı, R programı pROC paketi ve easyROC (107) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen bulgular 0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

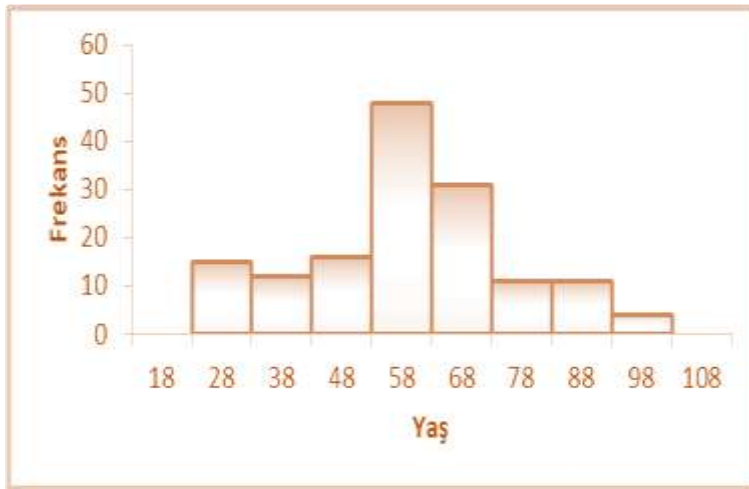
Çalışmaya, Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi'nde akut pankreatit tanısı almış 74 hasta ve kontrol grubu için de gönüllü 74 sağlıklı birey olmak üzere toplamda 148 gönüllü dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen kişilerin yaş ortalaması $53,3 \pm 16,6$ yıl idi. Yaş değişkenine ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 4'de, kişilerin yaş dağılımları ise Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yaş değişkenine ilişkin tanımlayıcı bulgular

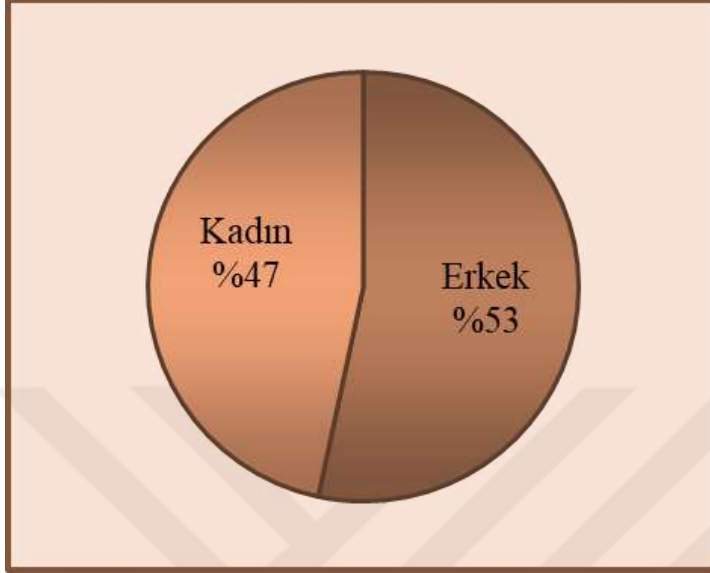
	Ort±ss	Med (ÇA)	Min-Maks
Yaş (yıl)	$53,3 \pm 16,6$	55 (18,8)	19-98

ss: Standart sapma; ÇA: Çeyrekler açıklığı.



Şekil 4. Yaş değişkenine ilişkin histogram grafiği

Çalışmada yer alan 148 kişinin 79'u erkek iken 69'u kadındı. Örneklemdeki cinsiyet dağılımını gösteren grafik Şekil 5'tedir.



Şekil 5. Cinsiyet değişkenine ilişkin pasta grafiği

HASTA VE KONTROL GRUPLARINA GÖRE VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada yer alan kişilerin hasta ve kontrol gruplarına göre yaşları incelendiğinde; hasta grubunda 19 ile 98 yaş aralığında değiştiği ve medyan yaşın 58,5 (27,5) olduğu, kontrol grubunda ise yaşların 19 ile 86 aralığında değiştiği ve medyan yaşın 54,5 (15) olduğu görüldü.

Gruplara göre cinsiyet dağılımları incelendiğinde ise elde edilen bulgular; kontrol grubu için %49,3 kadın, hasta grubu için %50,7 kadın şeklindeydi. Yaş ve cinsiyet özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre demografik özellikler

		Hasta (n=74)	Kontrol (n=74)	Z/ χ^2	p
Yaş (yıl)	Ort±ss	57,1±19,6	52±14,6	-1,928	0,054
	Med (ÇA)	58,5 (27,5)	54,5 (15)		
	Min-Maks	19-98	19-86		
Cinsiyet				0,027	0,869
Kadın n (%)	35 (%50,7)	34 (%49,3)			
Erkek n (%)	39 (%49,3)	40 (%50,7)			

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

RCAN1 düzeylerinin ortalama değeri; hasta grubunda 1002,4±353,1 pg/ml, kontrol grubunda 421,9±81,1 pg/ml olarak bulundu. Yapılan analizde, RCAN1 düzeylerinin, hasta ve kontrol gruplarında anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Z=-10,399, p<0,001) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında RCAN1 düzeylerinin incelemesi

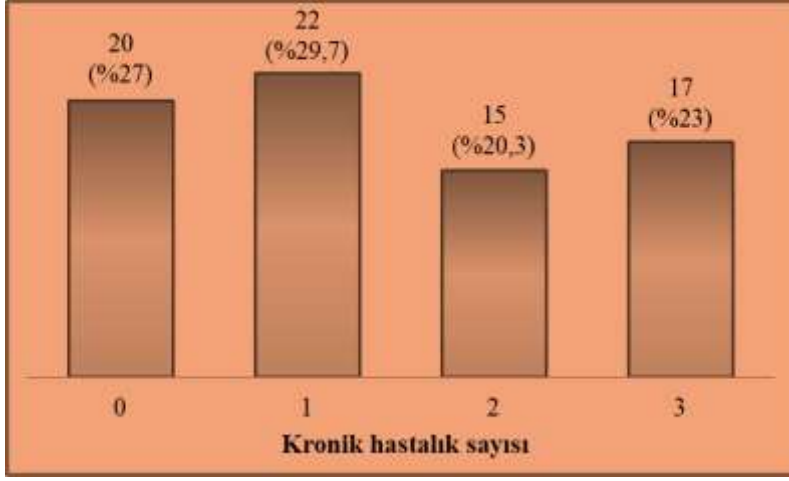
		Hasta (n=74)	Kontrol (n=74)	Z	p
RCAN1 (pg/ml)	Ort±ss	1002,4±353,1	421,9±81,1	-10,399	<0,001
	Med (ÇA)	950 (393,1)	443,4 (139,1)		
	Min-Maks	469,3-2100,1	218,08-549,87		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARDA VERİLERİN ANALİZİ

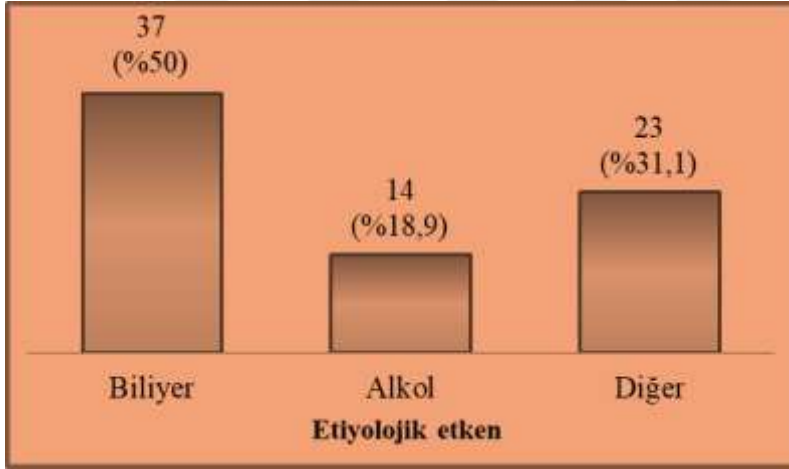
Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri

Akut pankreatit tanısı alan 74 hastanın %27'sinde (n=20) kronik hastalık bulunmazken %29,7'sinde (n=22) en az bir kronik hastalık, %20,3'ünde (n=15) iki kronik hastalık ve %23'ünde (n=17) ise üç kronik hastalık tespit edildi. (Şekil 6).



Şekil 6. Kronik hastalık sayısı

Hasta grubunda etyolojik faktörler incelendiğinde; %50 (n=37)'sinin biliyer, %18,9 (n=14)'unun alkol ve %31,1 (n=23)'inin ise diğer etkenler (Hiperlidemi, hiperkalsemi, ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, travma, otoimmün, iyatrojenik vb.) kaynaklı olduğu belirlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Etyolojik faktörler

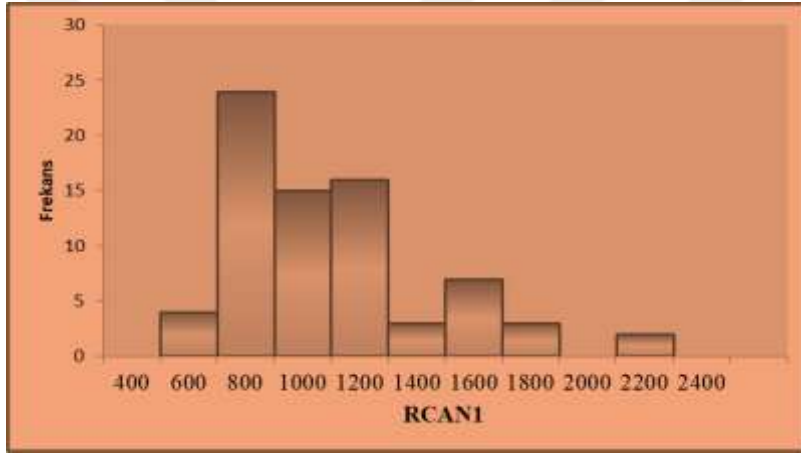
Hastalarda en düşük 469,3 pg/ml, en yüksek 2100,1 pg/ml değerleri elde edilen RCAN1 için ortalama değer $1002,4 \pm 353,1$ pg/ml medyan değeri 950 pg/ml (393,1) olarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. RCAN1 düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ort±ss	Med (ÇA)	Min-Maks
RCAN1 (pg/ml)	1002,4±353,1	950 (393,1)	469,3-2100,1

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Hastaların RCAN1 düzeylerinin dağılımı Şekil 8’deki histogram grafiği ile gösterilmiştir.



Şekil 8. RCAN1 düzeyleri histogram grafiği

Hastaların acil serviste geliş anında ölçülen sistolik kan basınçlarının ortalama değeri $122,7 \pm 25,6$ mmHg, diyastolik kan basıncının ortalama değeri ise $69,1 \pm 17,1$ mmHg olarak hesaplandı. Vital parametrelere ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 8’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 8. Vital parametrelere ilişkin tanımlayıcı bulgular

	Ort±ss	Med (ÇA)	Min-Maks
SKB (mmHg)	122,7±25,6	120 (32)	60-198
DKB (mmHg)	69,1±17,1	65 (20)	40-130
Nabız (n/dk)	100,1±18,7	100 (25)	65-155
Ateş (°C)	36,9±0,7	37 (0,8)	35-39
DSS (n/dk)	14,9±2,9	14,5 (5)	11-25

SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastolik kan basıncı; DSS: dakika solunum sayısı, ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Hastalarda amilaz (28-100 U/L) ve lipaz (0-66 U/L) değerleri incelendiğinde, medyan değerlerinin sırasıyla; 717 U/L (1239,8 U/L) ve 1011 U/L (2481,5 U/L) olduğu görüldü. Amilaz değerleri 32 U/L ile 4571 U/L, lipaz değerleri ise 38 U/L ile 12358 U/L aralığında değişim gösterdi. Hasta grubunda ölçülen amilaz ve lipaz değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Amilaz ve lipaz değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ort±ss	Med (ÇA)	Min-Maks
Amilaz (U/L)	1071,7±1067,9	717 (1239,8)	32-4571
Lipaz (U/L)	2236,4±2652,4	1011 (2481,5)	38-12358

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastaların laboratuvarından elde edilen değerleri incelendiğinde; Hasta grubundaki WBC ortalama değeri $12,3 \pm 4,8 \cdot 10^3/uL$ olarak bulundu. NEU medyan değeri $8,4 (6) \cdot 10^3/uL$, LYM medyan değeri $1,6 (1,5) \cdot 10^3/uL$ ve NEU /LYM oranına ait medyan değeri ise $4,5 (9,3)$ olarak elde edildi. Verideki CRP değerlerinin medyanı $6 (6,1) mg/dl$ olarak bulundu.

Hasta grubundaki ALT ve AST özelliklerine ilişkin medyan değerleri sırasıyla; $61 (146,5) U/L$ ve $74 (122,8) U/L$, total ve direkt bilirubine ilişkin medyan değerleri ise sırasıyla; $1,7 (2,9) mg/dl$ ve $0,8 (1,7) mg/dl$ olarak hesaplandı.

Hasta grubunda kalsiyum düzeylerinin ortalamasının $8,9 \pm 0,7 mg/dl$ olduğu görüldü. Ortalama albümin değerinin ise $3,5 \pm 0,6 g/dl$ olduğu bulgusuna ulaşıldı. LDH değerlerinin medyanı $379 (236) U/L$ olarak elde edilirken pH ve HCO₃ parametrelerine ait medyan değerlerinin sırasıyla; $7,4 (0,1)$ ve $22 (4) mEq/L$ olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Laboratuvar değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ort±ss	Med (ÇA)	Min-Maks
WBC (10 ³ /uL)	12,3±4,8	12 (8)	2,7-28
NEU (10 ³ /uL)	9,4±4,9	8,4 (6)	0,6-26
LYM (10 ³ /uL)	2,2±2,2	1,6 (1,5)	0,1-13,7
NEU/LYM	9,1±11,7	4,5 (9,3)	0,64-66
CRP (mg/dl)	6,9±5	6 (6,1)	0,2-19
ALT (U/L)	142,3±191,3	61 (146,5)	9-1028
AST (U/L)	139,6±186,5	74 (122,8)	10-1221
Total bilirubin (mg/dl)	2,5±2,2	1,7 (2,9)	0,2-9,4
Direkt bilirubin (mg/dl)	1,5±1,7	0,8 (1,7)	0,1-9
Kalsiyum (mg/dl)	8,9±0,7	9 (1)	7,4-10,6
Albumin (g/dl)	3,5±0,6	3,5 (1)	2,1-5,6
LDH (U/L)	428,9±279,2	379 (236)	140-2000
pH	7,4±0,1	7,4 (0,1)	7,01-7,98
HCO₃ (mEq/L)	21,5±3,8	22 (4)	8-29

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Akut Pankreatit Tanılı Hastalarda RCAN1 Düzeyleri İle Parametrelerin İlişkisi

Tablo11’de yer verilen bulgulara göre akut pankreatit tanılı hastaların yaşı ile RCAN1 düzeyleri arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmadı ($r=0,142$, $p=0,086$).

Tablo 11. Akut pankreatit tanılı hastalarda yaş ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	r	p
Yaş (yıl)	0,142	0,086

Tablo 12’de yer verilen analiz sonuçlarına göre akut pankreatit tanılı kadın hastalar ile erkek hastalar arasında RCAN1 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($Z=-0,129$, $p=0,898$).

Tablo 12. Akut pankreatit tanılı hastalarda cinsiyet ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	Ort±ss (pg/ml)	Med (ÇA) (pg/ml)	Min-Maks (pg/ml)	Z	p
Cinsiyet					
Kadın	715,2±381,1	545,1 (506,6)	289,54-2100,1	-0,129	0,898
Erkek	709,5±395,1	549,9 (550,7)	218,08-2095,4		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Çalışmada yer alan akut pankreatit tanılı hastaların kronik hastalık sayıları arasında RCAN1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1,837$, $p=0,607$, Tablo 13).

Tablo 13. Kronik hastalık sayısı ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	Ort±ss (pg/ml)	Med (ÇA) (pg/ml)	Min-Maks (pg/ml)	χ^2	p
Kronik hastalık sayısı					
0	1075,2+339,6	1008,6 (620,5)	641-1792	1,837	0,607
1	1031,3+434,8	933,9 (433)	586,81-2100,1		
2	956,6+351,1	881 (297,5)	469,3-1743,7		
3	919,7+242,7	843 (345,6)	574,83-1439,2		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Çalışılan örneklemede akut pankreatit tanılı hastaların etiyolojik nedenlerin RCAN1 düzeyleri açısından arasında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=0,268$, $p=0,875$, Tablo 14).

Tablo 14. Etiyolojik nedenler ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	Ort±ss (pg/ml)	Med (pg/ml)	(ÇA) (pg/ml)	Min-Maks (pg/ml)	χ^2	p
Etiyoloji						
Biliyer	1043,8+410,6	915,3 (466,4)		469,3-2100,1	0,268	0,875
Alkol	933,2+200,2	1007 (408)		574,83-1158		
Diğer	977,8+328	843 (638,5)		586,81-1611		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Hastalardan elde edilen vital bulgular ile RCAN1 değerleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Analizde elde edilen bulgulara Tablo 15’te yer almaktadır.

Tablo 15. Vital bulgular ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	r	p
SKB (mmHg)	0,078	0,511
DKB (mmHg)	-0,101	0,394
Nabız (n/dk)	-0,188	0,109
Ateş (°C)	-0,184	0,116
DSS (n/dk)	-0,152	0,197

SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastolik kan basıncı, DSS: dakika solunum sayısı.

Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastaların RCAN1 değerleri ile amilaz değerleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Lipaz değerleri ile RCAN1 değerleri arasındaki ilişkinin incelemesi sonucunda çok zayıf, pozitif yönlü, doğrusal bir ilişkiden söz etmek mümkündür ($r=0,225$, $p=0,053$). (Tablo 16).

Tablo 16. Amilaz ve lipaz değerleri ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	r	p
Amilaz (U/L)	0,191	0,102
Lipaz (U/L)	0,225	0,053

Gerçekleştirilen analiz sonucunda hastaların tüm laboratuvar değerleri ile RCAN1 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 17).

Tablo 17. Laboratuvar değerleri ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	r	p
WBC (10 ³ /uL)	0,078	0,509
NUE (10 ³ /uL)	0,146	0,213
LYM (10 ³ /uL)	-0,043	0,714
NUE/LYM	0,026	0,828
CRP (mg/dl)	0,060	0,613
ALT (U/L)	-0,014	0,905
AST (U/L)	-0,039	0,741
Total bilirubin (mg/dl)	-0,029	0,806
Direkt bilirubin (mg/dl)	-0,051	0,667
Kalsiyum (mg/dl)	-0,067	0,569
Albumin (g/dl)	0,006	0,962
LDH (U/L)	0,054	0,650
pH	0,053	0,653
HCO3 (mEq/L)	-0,110	0,349

Ranson ve BISAP kriterlerinin hesaplamaları incelendiğinde, hastaların Ranson skorlarının medyan değeri 2,5 (1,3), Bisap skorlarının medyan değeri 2 (2) olarak bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Prognostik parametrelere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ort±ss	Med (A)	Min-Maks
Ranson	2,5±1,3	2,5 (1,3)	0-5
BISAP	1,9±1,1	2 (2)	0-4

ss: Standart sapma; Med: Medyan; A: eyrekler açıklığı.

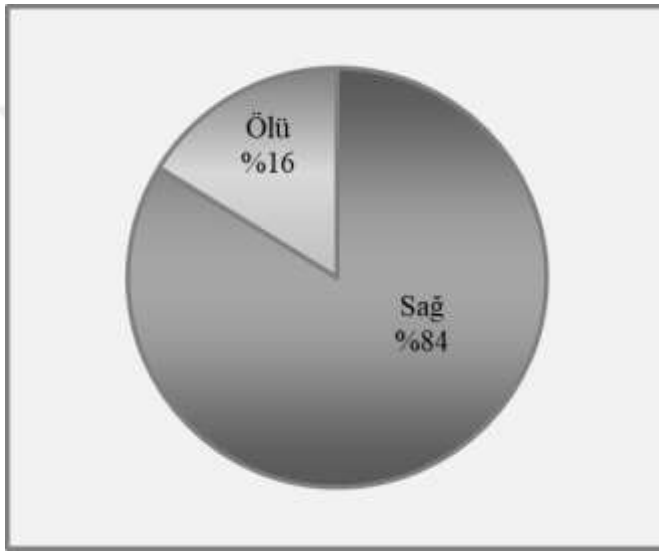
Ranson ve BISAP skorlarının RCAN1 düzeyleri ile arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılan analizde, anlamlı doğrusal bir ilişki olmadığı bulgusuna ulaşıldı (p>0,05, Tablo 19).

Tablo 19. Prognostik parametreler ile RCAN1 düzeylerinin ilişkisi

	r	p
Ranson	-0,009	0,940
BİSAP	0,037	0,753

Akut Pankreatit Tanılı Hastalarda Parametreler İle Mortalite İlişkisi

Çalışmaya dâhil edilen akut pankreatit tanılı 74 hastadan %16'sında 30 gün içerisinde ölüm gerçekleşirken, geri kalan %84'ünün hayatta olduğu görüldü (şekil 9).



şekil 9. Mortalite Oranı (Akut pankreatit tanılı hastalar)

Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastalarda yapılan incelemede, hastaların yaşı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($t=-2,012$, $p=0,048$). Sağ kalan hastaların yaş ortalaması $55,2\pm 18,6$ iken, hayatını kaybeden hastaların ise $67,3\pm 22,3$ idi. Çalışmada kadın hastaların %17,1'i, erkek hastaların ise %15,4'ü hayatını kaybederken, cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($\chi^2=0,042$, $p=0,838$) (Tablo 20).

Tablo 20. Demografik özellikler ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu		t/ χ^2	p
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)		
Yaş (yıl)	Ort±ss	55,2±18,6	67,3±22,3	-2.012	0,048
	Med (ÇA)	57 (25,8)	65 (35)		
	Min-Maks	19-91	20-98		
Cinsiyet				0,042	0,838
Kadın	n (%)	29 (82,9)	6 (17,1)		
Erkek		33 (84,6)	6 (15,4)		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Örnekleme yer alan akut pankreatit tanımlı hastalarda kronik hastalığı bulunmayanların %10'u, bir kronik hastalığı olanların %18,2'si, iki kronik hastalığı olanların %26,7'si, üç kronik hastalığı olanların %11,8'i hayatını kaybetti. Hastalar üzerinde gerçekleştirilen analizde, kronik hastalık sayısı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$, Tablo 21).

Tablo 21. Kronik hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu		Test değeri	p
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)		
Kronik hastalık sayısı		n (%)		2,037*	0,572
0		18 (90,0)	2 (10,0)		
1		18 (81,8)	4 (18,2)		
2		11 (73,3)	4 (26,7)		
3		15 (88,2)	2 (11,8)		

*: Fisher'in kesin test değeri.

Akut pankreatitin etiyolojik faktörleri sağkalım açısından incelendiğinde, biliyer etiyolojili hastalarda %16,2, alkol etiyolojili hastalarda %7,1 ve diğer etiyolojili hastalarda %21,7 oranlarında ölüm gerçekleşti. Sağkalım ile akut pankreatit etiyolojileri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Etiyolojik faktörler ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu		Test değeri	p
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)		
Etiyolojik faktörler		n (%)		1,230*	0,588
Biliyer	31 (83,8)	6 (16,2)			
Alkol	13 (92,9)	1 (7,1)			
Diğer	18 (78,3)	5 (21,7)			

*: Fisher'ın kesin test değeri.

Çalışmada akut pankreatit hastalarının RCAN-1 düzeyleri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($Z=-1,012$, $p=0,312$) (Tablo 23).

Tablo 23. RCAN-1 düzeyleri ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu		Z	p
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)		
RCAN-1 (pg/ml)	Ort±ss	1023,3±360,9	894±300,2	-1,012	0,312
	Med (ÇA)	966,2 (442,3)	805 (393,9)		
	Min-Maks	574,83-2100,1	469,3-1611		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Hastaların acil servise başvuru anında tespit edilen vital parametreleri ile sağkalım durumları incelendiğinde; ateş dışındaki tüm vital parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ölen hastalarda anlamlı derecede düşük iken, dakika solunum sayısı ve nabız değerleri ise bu grupta yüksek bulundu (Tablo 24).

Tablo 24. Vital parametreler ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu				
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)	Z	p	
SKB (mmHg)	Ort±ss	127,5±22,6	97,8±26,5	-3,694	<0,001	
	Med (ÇA)	120 (40)	90 (26,3)			
	Min-Maks	90-198	60-160			
DKB (mmHg)	Ort±ss	71,3±16,5	57,7±16,5	-2,407	0,016	
	Med (ÇA)	65 (20)	56 (37,5)			
	Min-Maks	40-130	40-80			
Nabız (n/dk)	Ort±ss	95,8±16,1	122±16,2	-5,150	<0,001	
	Med (ÇA)	97,5 (25)	120 (24,5)			
	Min-Maks	65-136	100-155			
Ateş (°C)	Ort±ss	36,9±0,7	37,1±0,8	-0,754	0,451	
	Med (ÇA)	37 (0,8)	37 (1,6)			
	Min-Maks	35-39	36-38,3			
DSS (n/dk)	Ort±ss	14,5±2,3	17,3±4,3	-2,186	0,029	
	Med (ÇA)	14 (4)	17,5 (5)			
	Min-Maks	11-19	12-25			

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Çalışmada akut pankreatit tanılı hastalarda amilaz ve lipaz değerleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, her iki parametre için mortalite ilişkisi anlamlı bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 25).

Tablo 25. Amilaz ve lipaz değerleri ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu				
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)	Z	p	
Amilaz (U/L)	Ort±ss	1114,8±1110	848,7±818,6	-0,352	0,725	
	Med (ÇA)	693,5 (1457,3)	766,5 (912,5)			
	Min-Maks	50-4571	32-3000			
Lipaz (U/L)	Ort±ss	2319,5±2825	1806,7±1480,7	-0,191	0,849	
	Med (ÇA)	959,5 (2578,5)	1569 (1942,5)			
	Min-Maks	38-12358	100-5470			

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Çalışmada bulunan akut pankreatit tanılı hastalarda, laboratuvar test parametreleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, WBC, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin, kalsiyum ve HCO₃ değerleri ile anlamlı ilişki görüldü ($p<0,05$, Tablo 26).

Hastaların WBC değerleri mortalite açısından incelendiğinde, hayatını kaybeden hastaların ortalama WBC değeri $17,6 \pm 4,9 \text{ } 10^3/\text{uL}$ iken sağ olanların $11,2 \pm 4,1 \text{ } 10^3/\text{uL}$ bulgularına ulaşıldı. CRP parametresi ele alındığında, hayatını kaybeden hastalarda medyan değeri 10 (8) mg/dL, sağ olanlarda 6 (6,4) mg/dL değerine ulaşıldı. Her iki parametre için elde edilen bulgular neticesinde, hayatını kaybeden hastaların sağ kalanlara göre daha yüksek değerlere sahip olduğu saptandı.

Total ve direkt bilirubin medyan değerleri incelendiğinde, sırasıyla; hayatını kaybeden hastalarda 4 (3,9) mg/dL ve 2,6 (2,5) mg/dL, sağ olanlarda 1,4 (2,3) mg/dL ve 0,7 (1,5) mg/dL olarak bulundu. Hayatını kaybeden hastalarda hem total hem de direkt bilirubin değerlerinin, sağkalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek seviyelerde seyrettiği belirlendi.

Mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunan bir diğer parametre kalsiyum incelendiğinde, hayatını kaybeden hastaların ortalama kalsiyum değeri $8,8 \pm 0,7 \text{ mg/dL}$ hayatta olan hastaların ise $9,3 \pm 0,5 \text{ mg/dl}$ olarak elde edildi. Bu parametre için de hayatını kaybeden hastaların sağ olan hastalara göre daha yüksek değerlere sahip olduğu sonucuna ulaşıldı.

Son olarak anlamlı bulunan HCO_3 için ortalama değerler; hayatını kaybeden hastalarda $17,4 \pm 6,1 \text{ mEq/L}$ sağkalanlarda $22,3 \pm 2,5 \text{ mEq/L}$ olarak elde edildi. Akut pankreatit tanılı hastalardan hayatını kaybedenlerin anlamlı derecede daha düşük HCO_3 değerlerine sahip olduğu belirlendi.

Tablo 26. Laboratuvar değerleri ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu		Z	p
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)		
CRP (mg/dL)	Ort±ss	6,1±4,5	11,1±5,5	-2,902	0,004
	Med (ÇA)	6 (6,4)	10 (8)		
	Min-Maks	0,2-18	3-19		
ALT (U/L)	Ort±ss	142,2±203,4	142,8±116	-0,873	0,383
	Med (ÇA)	57 (139,8)	143,5 (171,3)		
	Min-Maks	9-1028	14-379		
AST (U/L)	Ort±ss	140,5±200,1	135,5±93,1	-1,254	0,210
	Med (ÇA)	60 (119)	116 (135,3)		
	Min-Maks	10-1221	26-362		
Total bilirubin (mg/dL)	Ort±ss	2,2±2	4,2±2,5	-2,678	0,007
	Med (ÇA)	1,4 (2,3)	4 (3,9)		
	Min-Maks	0,2-9,4	0,5-8,5		
Direkt bilirubin (mg/dL)	Ort±ss	1,3±1,6	2,6±1,9	-2,447	0,014
	Med (ÇA)	0,7 (1,5)	2,6 (2,5)		
	Min-Maks	0,1-9	0,1-6		

Tablo 26. Laboratuvar değerleri ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım durumu			
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)	Z	p
WBC (10 ³ /uL)	Ort±ss	11,2±4,1	17,6±4,9	-4,759	<0,001
	Med (ÇA)	11,5 (6)	17,2 (4)		
	Min-Maks	2,7-22	7-28		
NEU (10 ³ /uL)	Ort±ss	8,9±4,5	11,8±6,2	-1,606	0,108
	Med (ÇA)	8,1 (5,1)	12,5 (6,7)		
	Min-Maks	0,6-24	3,1-26		
LYM (10 ³ /uL)	Ort±ss	2±1,8	3±3,7	-0,440	0,660
	Med (ÇA)	1,6 (1,4)	1,9 (3,4)		
	Min-Maks	0,1-10	0,5-13,7		
NEU/LYM	Ort±ss	8,5±10,7	12,2±16,1	-0,073	0,942
	Med (ÇA)	4,5 (6,8)	4,8 (14,6)		
	Min-Maks	1,05-66	0,6-52		
Ca (mg/dL)	Ort±ss	9,3±0,5	8,8±0,7	-2,226	0,029
	Med (ÇA)	9,2 (0,7)	8,8 (1,3)		
	Min-Maks	8,6-10,6	7,4-10,3		
Albümin (g/L)	Ort±ss	3,5±0,9	3,5±0,6	-0,060	0,953
	Med (ÇA)	3,5 (1)	3,4 (1,5)		
	Min-Maks	2,1-4,6	2,4-5,6		
LDH (U/L)	Ort±ss	408,5±225,2	534,4±470,6	-1,093	0,274
	Med (ÇA)	351,5 (253,8)	399 (153)		
	Min-Maks	140-1495	250-2000		
PH	Ort±ss	7,4±0,1	7,3±0,2	-1,671	0,095
	Med (ÇA)	7,4 (0,1)	7,3 (0,3)		
	Min-Maks	7,06-7,98	7,01-7,44		
HCO₃ (mEq/L)	Ort±ss	22,3±2,5	17,4±6,1	4,640	<0,001
	Med (ÇA)	22 (3)	20 (12,5)		
	Min-Maks	14-29	8-24		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Hastaların mortalite riski için öngörülebilir bulunmaya yardımcı olarak kullanılan Ranson ve BISAP kriterlerinin mortalite ilişkisi anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Ranson skorlarının medyan değeri, hayatını kaybeden hastalarda 4 (1), sağkalanlarda 2 (2) olarak elde edildi. Bisap skorlarının medyan değerinin hayatını kaybedenlerde 3 (1), sağkalanlarda 2 (1) olduğu görüldü. Her iki prognostik parametrede hayatını kaybeden akut pankreatit hastalarının daha yüksek skora sahip olduğu sonucuna ulaşıldı (Tablo 27).

Tablo 27. Prognostik parametreler ile sağkalm ilişkisi

		Sağkalm durumu			
		Sağ (n=62)	Ölü (n=12)	Z	p
Ranson	Ort±ss	2,2±1,1	4±1,1	-4,251	<0,001
	Med (ÇA)	2 (2)	4 (1)		
	Min-Maks	0-4	1-5		
BISAP	Ort±ss	1,6±1	3,1±0,9	-4,031	<0,001
	Med (ÇA)	2 (1)	3 (1)		
	Min-Maks	0-4	1-4		

ss: Standart sapma; Med: Medyan; ÇA: Çeyrekler açıklığı.

Akut Pankreatit Tanılı Hastalarda Parametrelerin Mortalite Üzerindeki Etkisi

Akut pankreatit tanılı hastalarda, mortalite riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen basit lojistik regresyon analizi sonuçları incelendi. Gerçekleştirilen basit regresyon analizinde, hastaların demografik özelliklerinin mortalite üzerindeki anlamlı etkisi için yeterli kanıt elde edilemedi ($p > 0,05$, Tablo 28).

Tablo 28. Demografik özelliklerin mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1,036	0,999-1,073	0,055
Cinsiyet			
Kadın	1,138	0,330-3,919	0,838
Erkek (ref)	-	-	-

ref: Referans grup.

Çalışmadaki akut pankreatit tanılı örneklem grubunda kronik hastalık sayısının mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varıldı ($p>0,05$, Tablo 29).

Tablo 29. Kronik hastalık sayısının mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Kronik hastalık sayısı			
0 (ref)	-	-	-
1	2,000	0,324-12,329	0,455
2	3,273	0,512-20,934	0,210
3	1,200	0,15-9,57	0,863

ref: Referans grup.

Çalışmada, akut pankreatit etiyojilerinin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulgusuna ulaşıldı ($p>0,05$, Tablo 30).

Tablo 30. Etiyolojik etkenlerin mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Etiyoloji			
Biliyer	0,697	0,186-2,612	0,592
Alkol	0,277	0,029-2,66	0,266
Diğer (ref)	-	-	-

ref: Referans grup.

Çalışmada, akut pankreatit hastalarının RCAN1 değerleri, mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görüldü ($p>0,05$, Tablo 31).

Tablo 31. RCAN1 değerlerinin mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
RCAN1 (pg/ml)	0,999	0,997-1,001	0,250

Akut pankreatit tanılı hastalardan elde edilen vital bulguların mortalite üzerindeki etkileri incelendiğinde, hastaların ateş dışındaki tüm bulgular anlamlı bulundu (Tablo 32).

Sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşüş, nabız ve dakikadaki solunum sayısındaki artış mortalite riskini artırdığı %5 anlamlılık düzeyinde kanıtlandı.

Tablo 32. Vital bulguların mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
SKB (mmHg)	0,928	0,885-0,973	0,002
DKB (mmHg)	0,939	0,893-0,988	0,015
Nabız (n/dk)	1,112	1,048-1,18	<0,001
Ateş (°C)	1,451	0,627-3,359	0,385
DSS (n/dk)	1,374	1,089-1,735	0,007

Yapılan analizde, akut pankreatit tanılı hastaların amilaz ve lipaz özelliklerinin mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varıldı (p>0,05, Tablo 33).

Tablo 33. Amilaz ve lipaz değerlerinin mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Amilaz (U/L)	1,000	0,999-1	0,432
Lipaz (U/L)	1,000	1-1	0,541

Hastalara ait laboratuvar değerlerinin mortalite üzerindeki etkisinin incelendiği analiz sonuçlarında, hastaların WBC, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin, kalsiyum, PH ve HCO₃ özellikleri anlamlı bulundu (p<0,05).

WBC, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin değerlerindeki artışın ve kalsiyum değerindeki azalmanın mortalite riskini anlamlı derecede yükselttiği görüldü. PH ve HCO₃ özelliklerinde ise değerlerindeki azalışın akut pankreatit hastalarında mortalite riskinin artmasına neden olduğu sonucuna varıldı. Diğer laboratuvar değerlerinin mortalite üzerindeki etkisi anlamlı bulunmadı (p>0,05). İlgili analiz bulgularına Tablo 34’de ayrıntılı olarak yer verildi.

Tablo 34. Laboratuvar değerlerinin mortalite üzerindeki etkisi

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
WBC (10 ³ /uL)	1,398	1,151-1,697	0,001
NEU (10 ³ /uL)	1,116	0,99-1,258	0,073
LYM (10 ³ /uL)	1,161	0,923-1,462	0,203
NEU/LYM	1,023	0,978-1,069	0,327
CRP (mg/dL)	1,218	1,067-1,39	0,004
ALT (U/L)	1,000	0,997-1,003	0,992
AST (U/L)	1,000	0,996-1,003	0,932
Total bilirubin (mg/dL)	1,409	1,085-1,828	0,010
Direkt bilirubin (mg/dL)	1,435	1,033-1,995	0,031
Ca (mg/dL)	2,881	1,07-7,758	0,036
Albumin (g/L)	1,030	0,39-2,725	0,952
LDH (U/L)	1,001	0,999-1,003	0,185
pH	0,0002	0-0,077	0,005
HCO3 (mEq/L)	0,729	0,598-0,890	0,002

Basit lojistik regresyon ile mortalite üzerindeki etkisi %20 yanılma payının ($p < 0,20$) altında olan faktörler belirlendi. Bu faktörler kullanılarak çoklu lojistik regresyon analizi ile akut pankreatit tanılı hastaların mortalite tahmini için kullanılacak bir model araştırıldı. Oluşturulan modele ilişkin uyum iyiliği sonuçları verilere uyumun sağlandığını gösterdi ($\chi^2 = 2,035$, $p = 0,980$). Model, Nagelkerke sonucuna göre mortaliteyi %84,3 gibi yüksek bir oranda açıklamaktadır.

Akut pankreatit tanılı 74 hasta üzerinden elde edilen sonuçlara göre hastaların sistolik kan basınçlarındaki bir birimlik azalış mortalite riskini yaklaşık 1,2 kat, nabız değerlerindeki bir birimlik artış ise 1,25 kat artırmaktadır (Tablo 35). CRP ve total bilirubin, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte modele olan katkılarından dolayı modelde yer almaktadırlar ($p > 0,05$).

Tablo 35. Mortalite için çoklu lojistik regresyon modeli

	β (SH)	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
SKB (mmHg)	-0,180 (0,084)	0,835	0,709-0,985	0,032
Nabız (n/dk)	0,225 (0,098)	1,252	1,033-1,519	0,022
CRP (mg/dL)	0,751 (0,399)	2,118	0,969-4,632	0,060
Total bilirubin (mg/dL)	0,943 (0,545)	2,567	0,882-7,474	0,084
Nagelkerke: 0,843, Cox & Snell R Square: 0,495, -2 Log likelihood: 14,980				
Hosmer ve Lemeshow test: $\chi^2 = 2,035$, df=8, p=0,980				

β: Model katsayısı, SH: Standart hata.

Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastalarda mortalite riskini belirlemek amacıyla kullanılan Ranson ve BISAP kriterleri ile oluşturulan modelin performans değerlendirmelerine Tablo 36' da yer verildi.

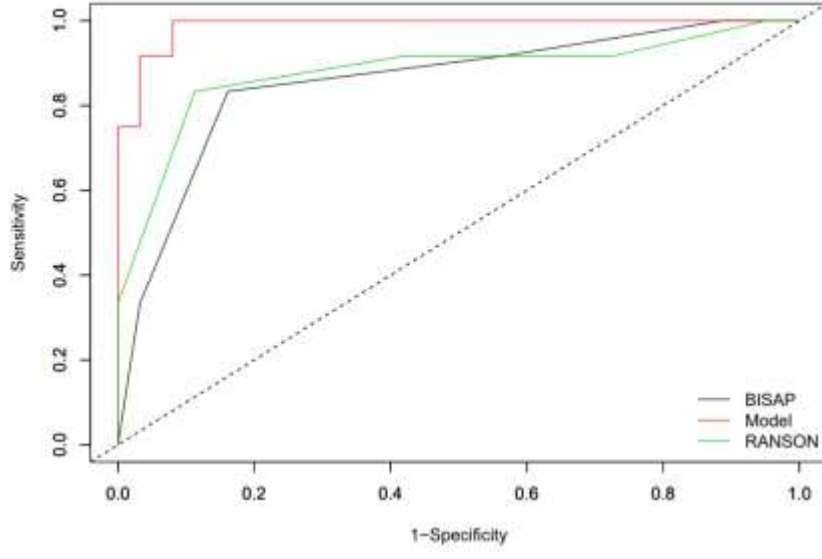
Lojistik regresyon analizi ile oluşturulan modelin mortalite üzerindeki olasılık tahminleri kullanılarak gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alan değeri 0,988 olarak belirlenirken Ranson ve BISAP kriterlerinin değerleri sırasıyla; 0,880 ve 0,856 olarak elde edildi. AUC performans değerlerindeki fark incelendiğinde, modelin Ranson kriterinden farkı anlamlı bulunmazken BISAP kriterinden anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı (Model-Ranson: p=0,125, Model-Bisap: p= 0,039). Şekil 10'da lojistik regresyon modeli, Ranson ve BISAP kriterlerinin Roc eğrileri gösterilmektedir.

Modelde eşik değeri (cut-off) olarak belirlenen 0,185 olasılık değeri için hesaplanan diğer performans ölçüleri; duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri sırasıyla; 1, 0,919, 0,706 ve 1 olarak hesaplandı. Ranson kriteri için 4, BISAP kriteri için 3 olarak belirlenen eşik değerlerine göre hesaplanan duyarlılık değerleri her iki kriter için 0,833 olarak bulunurken sırasıyla; seçicilik değerleri 0,887 ve 0,839, pozitif kestirim değerleri; 0,588 ve 0,5, negatif kestirim değerleri ise 0,965 ve 0,963 şeklinde elde edildi.

Tablo 36. Mortalite için ROC analizi

	AUC	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik	PKD	NKD
Ranson	0,880	4	0,833	0,887	0,588	0,965
BISAP	0,856	3	0,833	0,839	0,5	0,963
Model	0,988	0,185	1	0,919	0,706	1

AUC: Eğri altında kalan alan, **PKD:** Pozitif kestirim değeri, **NKD:** Negatif kestirim değeri.



Şekil 10. Lojistik regresyon modeli ile BISAP ve Ranson kriterlerinin ROC eğrileri

TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle inaktif halden aktif hale geçerek pankreas ve çevre dokuları inflame ederek yaygın inflamasyon oluşturduğu, karın ağrısı ve kanda pankreas enzim seviyelerinin yüksekliği ile seyreden, tanısı pankreatik enzim yüksekliği ve radyolojik bulgular ile konulan, lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabilen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir pankreas hastalığı olarak tanımlanmaktadır (18). Vakaların %75'i hafif klinik tabloya sahip olup kendiliğinden normale dönerken %25'i şiddetli bir kliniğe sahip olup mortalite oranları yüksektir (1).

İnsan DSCR1 (Adapt78) geni ürünü olan Calcipressin-1 (RCAN-1) hücrelerin oksidatif stres karşısında adaptasyonu konusunda rol oynamaktadır. Hücrelerin düşük miktarda olan oksidatif strese karşı geçici olarak apoptozunu engellemektedir (108). Yetişkinlerde kalp, beyin, iskelet kası ve pankreas dokularında DSCR1 geninin ekspresyonun oldukça yüksek olduğu görülmüştür (4). Calcipressinin kardiyak hipertrofi ve aterosklerotik hastalıklar, Down sendromu ve alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda önemli rolü olduğu gösterilmiş fakat pankreas üzerindeki spesifik rolü yeterince çalışılmamıştır (5).

Literatür tarandığında AP ve Calcipressin-1 ilişkisini inceleyen çalışmalar son derece kısıtlıdır. Norberg ve ark.'ı (6) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 7 farede deneysel olarak akut pankreatit oluşturulmuş ve 7 adet fare ile kontrol grubu oluşturulmuş. Calcipressin-1 düzeyleri deney grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada akut pankreatit tanısı alan 9 hasta ile 7 kişiden oluşan sağlıklı gruptaki bireylerden çalışılan calcipressin-1 kan düzeyleri akut pankreatit grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde Calcipressin-1 düzeylerinin ortalama değeri;

hasta grubunda $1002,4 \pm 353,1$ pg/ml, kontrol grubunda $421,9 \pm 81,1$ pg/ml olarak AP' li hastalarda daha yüksek olarak bulundu.

Çalışmamızda AP tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalık sayıları, etiyolojik nedenleri, vital bulguları, amilaz değerleri, tüm laboratuvar değerleri, Ranson ve BISAP skorlarının ile RCAN1 düzeyleri arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmadı. Lipaz değerleri ile RCAN1 değerleri arasında ise çok zayıf, pozitif yönlü, doğrusal bir ilişkiden söz etmek mümkündür. Bu bulgu lipaz değerlerinin serum amilaz seviyelerine göre AP tanısında daha spesifik olduğu gibi Calcipressin-1' in de tanıda daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda AP hastalarının Calcipressin-1 düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki bulunmadı. Junkins ve ark.'nın (109) fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, solunum yolları psödomonas aeruginosa ile enfekte edilmiş Calcipressin-1 eksikliği olan farelerde diğer gruba göre mortalite oranlarının yüksek olduğu ve bunun artmış nötrofil aktivasyonu ve bakteriyel klirens rağmen kontrolsüz proinflatuvar sitokin seviyesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Gelecekte yapılacak daha geniş çalışmalar ile Calcipressin 1 ile AP ciddiyet ve mortalite ilişkisinin incelenmesi ile, elde edilebilecek olumlu sonuçlar ışığında, ekzojen calcineurin inhibitörlerinin de AP tedavisinde kullanılabilmesine katkı sağlayabileceği umidindeyiz.

Frey ve ark.'nın (110) yaptığı çalışmada pankreatitin kadınlarda görülme sıklığı %54, erkeklerde %46 ve ortalama yaş 55 olarak bulunmuştur. Nesvaderani ve ark.'nın (111) 932 hastanın ile yapmış oldukları çalışmada AP kadınların %50,4'ünde, erkeklerin ise %49,6'sında görülmüştür. Kara ve ark.'nın (112) yapmış oldukları çalışmada ise kadın hasta %64, erkek hasta %36 ve ortalama yaş 59 ± 18 bulunmuştur. Girgin ve ark.'nın (113) çalışmasında kadın hasta oranı %59,4, erkek hasta oranı %40,6 ve ortalama yaş 58,2 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan deneklerde yaş ve cinsiyet dağılımı genel olarak literatür ile benzer olduğu görüldü ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Akut pankreatit etiyolojisine yönelik yapılan literatür taramasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. AP etyolojisinde birçok neden öne sürülmüş olup, %70-80 nedenin safra taşları ve alkol olduğu en çok kabul görendir (114). Gullo ve ark.'nın (115) beş farklı Avrupa ülkesinde yaptıkları çalışmada akut pankreatit etiyolojisinde Almanya, Macaristan ve Fransa'da en sık non-biliyer sebeplerin (alkol, idiopatik, hiperkolesterolemi); İtalya ve Yunanistan'da ise biliyer sebeplerin olduğunu bildirmişlerdir. Çin'de yapılan çalışmalarda %58,7 ve %58 oranında biliyer sebeplerin ön planda olduğunu bildirmişlerdir (116, 117). Nesvaderani ve ark.'nın (111) çalışmasında etiyoloji incelendiğinde %22 alkol tüketimi, %40 safra taşı, %4 post-ERCP, %25,6 idiopatik olarak tespit edilmiştir. AP etiyolojisi ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalardan Ayten ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada idiopatik nedenler (%26,4) ve biliyer

nedenler (%64,3) ilk iki sıradadır. Tamer ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada 84 AP vakasının %66'sı biliyer sebeplere bağlı iken %31 idiyopatik olarak bulunmuştur. Soylu ve ark.'nın (120) yaptığı çalışmada %10 hasta hiperlipidemi nedeni, %13,3 hasta alkol nedeni, %6,7 hiperkalsemi nedeni, %70 hasta idiyopatik olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AP hastalarının etyolojileri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak %50'sinin biliyer, %18,9'unun alkol ve %31,1'inin ise diğer etkenlerden (hiperlipidemi, hiperkalsemi, ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, travma, otoimmün, iyatrojenik vb.) kaynaklandığı tespit edildi.

Akut pankreatitte görülen mortalite oranları her geçen gün azalmaktadır. AP mortalite oranları %10 seviyelerinden %2-7 seviyelerine düşmüştür. Türkiye'de yapılan 129 AP tanılı bir çalışmada 6 hasta exitus olmuştur (118). Yine başka bir çalışmada ise 60 akut pankreatit hastası taranmış ve mortalite %3 tespit edilmiştir (120). Tamer ve ark.'nın (119) AP tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada mortalite oranı %5 gözlenmiş, hafif AP olgularında mortalite gözlenmezken şiddetli olgularda %19 oranında mortalite saptanmıştır. Popa ve ark.'ı (121) tarafından yapılan çalışmada AP mortalitesi %21 bildirilmiştir. Company ve ark.'nın (122) yaptıkları çalışmada hastaların %31,3'ünün kaybedildiği bildirilmiştir. De Waele ve ark.'nın (123) çalışmasında ise hastaların hastane içindeki mortalitesi %15 olarak tespit edilmiştir. Sharma ve ark.'nın (124) yapmış olduğu çalışmada ise %7,6 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda AP tanılı 74 hastadan %16'sı 30 gün içerisinde exitus olurken geri kalan %84'ünün hayatta olduğu tespit edildi. Çalışmamızda mortalite oranının genel literatüre göre daha yüksek olmasının hastanemizin 3. basamak hastane olması ile komorbiditleri daha fazla olan hastaların yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İleri yaş birçok hastalıkta mortalitede artışla ilişkili olduğu gibi, akut pankreatitte de mortalite ile sıkı bir ilişki içindedir. Carvalho ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada ileri yaş ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Frey ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmada, yaşın mortalite açısından artmış risk oluşturduğu, 75 yaş üzeri hastalarda, 35 yaşın altına göre 15 kat mortalite artışı bildirilmiştir. 18 merkezde yapılan ve 1203 hastanın dâhil edildiği bir meta analizde ileri yaş ve eşlik eden komorbid durumların AP şiddetini ve prognozunu öngörmeye önemli bir yeri olduğunu göstermiştir (127). Weitz ve ark.'nın (128) yaptığı bir çalışmada ise yaş ve komorbidite pankreatit şiddeti ve mortalite için önemli bir faktör olup lokal komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş ile mortalite arasında anlamlı bir farklılık saptandı.

Kadın ya da erkek cinsiyetin akut pankreatinin şiddeti ve mortalitesinde değişikliğe neden olmadığı bilinmektedir (1). Bizim çalışmamızda kadın hastaların %17,1'i, erkek hastaların %15,4'ü hayatını kaybetti. Literatürle benzer olarak hastaların cinsiyetleri ile

mortalite arasındaki ilişki analiz edildiğinde, kadın ve erkek cinsiyet arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Literatür taramalarında diyabet, dislipidemi ve morbit obezitenin AP prevelansını artırdığını gösteren çalışmalar vardır ve Huh ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyabet hastalarında AP şiddeti ve mortalitenin arttığı, Khan ve ark. ile Nawaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum lipid seviyeleri ile pankreatit şiddeti arasında ilişkinin bulunduğu, Krishna ve ark.'nın çalışmasında da morbit obez AP hastalarında şiddet ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (129-135). Çalışmamızda AP tanısı alan 74 hastanın %27'sinde kronik hastalık bulunmazken %29,7'sinde bir kronik hastalığa, %20,3'ünde iki kronik hastalığa ve %23'ünde de üç kronik hastalığa rastlandı. Bu hastaların kronik hastalığı bulunmayanlarının %10'u, bir kronik hastalığı olanların %18,2'si, iki kronik hastalığı olanların %26,7'si, üç kronik hastalığı olanların %11,8'i hayatını kaybetti. Hastalar üzerinde gerçekleştirilen analizde ise kronik hastalık sayısı ve tek tek analiz edilen ek hastalıklar ile mortalite arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Buna çalışmamızdaki vaka sayısının az olması etken olabileceği düşünüldü.

Akut pankreatit hastalarında etiyolojik faktörler ve mortalite arasındaki ilişkiyi incelemek üzere çalışmalar da yapılmıştır. Bai ve ark.'ı (136), Zhu ve ark.'ı (137) Çin'de yaptıkları çalışmalarda AP hastalarında biliyer sebeplerin ön planda olduğunu ancak AP tanısıyla mortalite gelişen vakalarda en sık sebeplerin idiyomatik, (%16,5, %15,9) olduğunu biliyer sebeplerin ise %8,9 ve %5,6 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise 283 AP hastası değerlendirilmiş ve etiyolojik açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada da en sık sebep safra taşları en sık iken, ikinci sebep idiyomatik AP vakaları olarak saptanmıştır (138). Chen ve ark.'nın (139) Çin'de 497 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada da etiyolojik sebeple hastalık şiddeti arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda etiyolojileri mortalite açısından incelendiğinde literatürle benzer olarak biliyer etiyolojili hastalarda %16,2, alkol etiyolojili hastalarda %7,1 ve diğer etiyolojili hastalarda %21,7 oranlarında ölüm gerçekleşti. Mortalite ile AP etiyolojileri arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Amilaz değeri AP'te şiddet, morbidite veya mortalite tahmini üzerine etkili değildir. Ancak normalin 3 katından fazla yükselmesi pankreatit tanısı için yüksek spesifiteye sahiptir (140). Önceki çalışmalarda genel olarak serum lipaz seviyesi ile AP şiddeti ve mortalite arasında ilişki olmadığı görülse de bazı pediatrik AP hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda lipaz değeri ile AP ciddiyet öngörüsünde bulunabileceği gösterilmiştir (141,142). Bizim

çalışmada da akut pankreatit tanılı hastalarda amilaz ve lipaz değerleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde her iki parametre için mortalite ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Popa ve ark. (121) hiperglisemi ve yüksek WBC değerleri ile AP hastalarda mortalite arasında pozitif korelasyon göstermiştir (96). Liu ve ark. (143) 214 hasta dosyasının retrospektif olarak incelediklerinde, ağır seyirli ve persistan organ yetmezliği gelişen 46 vakada, diğer gruba oranla WBC, Kreatin, BUN, LDH, CRP, Ca, PaO₂ ve BE gibi labratuar değerler anlamlı olarak farklı bulmuşlardır. Lineer regresyon analiz sistemleri sonucunda ise BE, PaO₂ ve Ca' un bağımsız prediktör olabileceği ihtimalini yüksek tespit etmişlerdir. Literatüre bakıldığında CRP ile AP şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle şiddetli AP hastalarında CRP değeri hafif AP hastalarına göre yüksek bulunmuştur. Kaya ve ark.'nın (144) çalışmasında CRP değeri açısından hafif ve şiddetli AP grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Gürleyik ve ark.'nın (145) çalışmasında 48. saatte bakılan CRP değeri hafif ve şiddetli AP grupları arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Cho ve ark.'nın (146) yaptığı çalışmada ise hafif ve şiddetli AP grupları arasında 24. saatte bakılan CRP değeri için anlamlı fark saptanmıştır. Çelikkilek ve ark.'nın (147) çalışmasında ise gruplar arasında CRP değeri için anlamlı fark saptanmamıştır. Zrnice ve ark.'nın (148) yaptıkları çalışmada AP tanılı hastalarda CRP düzeyleri ile hastalık şiddeti ile korele olduğu ve oluşabilecek komplikasyonları öngörmede faydalı olduğu gösterilmiştir. Dambrauskas ve ark.'nın (149) yaptıkları çalışmada ise enfekte, pankreatik nekroz gelişiminde CRP ve lökosit değerlerinin önemli ayırt edici parametreler olduğu saptanmıştır. Schütte ve ark.'nın (150) yaptıkları çalışmada, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin ilk 24 saatte akut pankreatit şiddetini belirlemede başarılı olduğu göstermiştir. Hipokalseminin genellikle yağ nekrozu ya da septik tablo gelişimine bağlı geliştiği göz önüne alındığında serum kalsiyum düzeyinin düşük olmasının kötü prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir (151). Ayrıca periferik venöz kan gazı serum bikarbonat seviyelerinde azalma ile AP şiddeti ile arasında ilişki olup ve mortalite öngörüsünde kullanılabileceği Castineira ve ark.'nın yaptığı çalışmada gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızdaki AP tanılı hastaların laboratuvar test parametreleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, WBC, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin, kalsiyum ve HCO₃ değerleri ile anlamlı ilişki görüldü. WBC ve CRP'nin sağ olanlara göre daha yüksek değerlere sahip olduğu saptandı. Hayatını kaybeden hastalarda hem total hem de direkt bilirubin değerlerinin, sağ olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek seviyelerde seyrettiği belirlendi. Kalsiyum değerleri hayatını kaybeden hastaların sağ olan hastalara göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bulgusuna ulaşıldı. Son olarak anlamlı bulunan HCO₃ için ortalama değerler; hayatını kaybeden hastalarda 17,4±6,1 mEq/L sağ olan hastalarda 22,3±2,5 mEq/L olarak elde edildi.

Akut pankreatit tanılı hastalardan hayatını kaybedenlerin anlamlı derecede daha düşük HCO₃ değerlerine sahip olduğu da belirlendi. Çalışmamızda mortalite ile ilişkili bulunan laboratuvar tetkiklerinin genel olarak literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Hastaların başvuru anı ve 48. saatteki parametreler kullanılarak hesaplanan Ranson skorunda genellikle 3 veya daha fazla puan alınması şiddetli akut pankreatit olarak değerlendirilir. Yapılan çalışmalar Ranson skorunun %40-90 arasında duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (153). Papachristou (154) yapmış olduğu çalışmada Ranson skoru için şiddetli AP'yi tahmin etmede duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %84,2 ve %89,8 olarak bulmuştur. 1300 hastanın dâhil edildiği bir metaanalizde Ranson skoru %75 duyarlılık, %77 özgüllük, %49 pozitif prediktif değer, %91 negatif prediktif değere sahip olarak hesaplanmıştır (155). Hagjer'in (156) prospektif gözlemsel çalışmasında ise Ranson için duyarlılık ve özgüllük %69 ve %90 olarak bulunmuştur (AUC=0.803). Retrospektif olarak 289 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada şiddetli pankreatiti belirlemede BISAP skorunun eşik değer 3 için duyarlılık, özgüllük sırasıyla %45,5, %98,9 olarak saptanmıştır (146). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise aynı eşik değer için bu oranlar sırasıyla %37,5, %92,4 olarak bulunurken, Çin merkezli bir çalışmada da en iyi eşik değer 2 için bu oranlar sırasıyla %61,4, %83,1 olarak bulunmuştur (139,154). Khanna ve ark.'nın yaptıkları (157) çalışmada Ranson skorlamasının (%83,9, AUC=0,850) mortalite tahmininde daha duyarlı olduğunu ifade etmişler ve bu sonuçla Ranson skoru diğer skorlardan üstün bulunmuştur. Ülkemizde Gürleyik ve ark.'nın (145) çalışmasında ise Ranson skoru hafif ve şiddetli AP grupları arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmakla birlikte şiddetli AP'i belirlemede APACHE II ve CRP'den zayıf bulunmuştur. Soylu ve ark.'nın (120) çalışmasında ise mortalite ile Ranson skoru arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. Papachristau ve ark.'nın 185 AP hastası üzerinde yaptığı sık kullanılan skorlama sistemlerinin karşılaştırmasında Ranson skoru mortaliteyi belirlemede sensitivite % 100, spesifite % 76,8, AUC değeri 0,95 olarak bulunmuş ve BISAP skorlaması için aynı değerler sırasıyla %57,1, %87,6 ve 0,82 olduğu görülmüş (154). Bizim çalışmamızda ise Ranson skorlarının medyan değeri, hayatını kaybeden hastalarda 4, sağ olanlarda 2 olarak elde edildi. Bisap skorlarının medyan değerinin hayatını kaybedenlerde 3, sağ olanlarda 2 olduğu görüldü. Her iki prognostik parametrede hayatını kaybeden AP hastalarında anlamlı olarak daha yüksek skorlara sahip olduğu sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda AP tanılı hastalarda, mortalite riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla basit lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde hastaların demografik özellikleri, kronik hastalık sayısının, etiyolojileri ve RCAN1 değerlerinin mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görüldü. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşüş, nabız ve

dakikadaki solunum sayısındaki artış mortalite riskini artırdığı %5 anlamlılık düzeyinde kanıtlandı. Amilaz ve lipaz özelliklerinin mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varıldı. Ayrıca hastaların WBC, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin, kalsiyum, PH ve HCO₃ özellikleri anlamlı bulundu. WBC, CRP, total bilirubin, direkt bilirubin değerlerindeki artışın ve kalsiyum değerindeki azalmanın mortalite riskini anlamlı derecede yükselttiği görüldü. PH ve HCO₃ özelliklerinde ise değerlerindeki azalışın akut pankreatit hastalarında mortalite riskinin artmasına neden olduğu sonucuna varıldı.

Basit lojistik regresyon ile mortalite üzerindeki etkisi %20 yanılma payının ($p < 0,20$) altında olan faktörler belirlendi. Bu faktörler kullanılarak çoklu lojistik regresyon analizi ile akut pankreatit tanılı hastaların mortalite tahmini için kullanılabilecek bir model araştırıldı.

Lojistik regresyon analizi ile oluşturulan modelin mortalite üzerindeki olasılık tahminleri kullanılarak gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alan değeri 0,988 olarak belirlenirken Ranson ve BISAP kriterlerinin değerleri sırasıyla; 0,880 ve 0,856 olarak elde edildi. Çalışmamızda elde edilen Ranson ve BISAP AUC değerleri genel olarak eski çalışmalar ile benzer olduğu görülürken AUC performans değerlerindeki fark incelendiğinde, modelin Ranson kriterinden farkı anlamlı bulunmazken BISAP kriterinden anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı (Model-Ranson: $p = 0,125$, Model-Bisap: $p = 0,039$).

Oluşturduğumuz mortalite tahmini skorlama sisteminin en önemli avantajı hastanın tanı anında kullanılabilecek olması ve 24-48 saat sonra ek verilere ihtiyaç olmaması olup bunun da acil serviste kullanılabilirliğini kolaylaştırmasıdır. Ayrıca sadece 4 parametreden oluşması ile kolay hesaplanabilir bir skorlama sistemi olacaktır. Mevcut modelde uygulanan parametlerin cut-off değerlerinin belirlenerek kestirim noktalarının belirlenmesi için daha geniş çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

SONUÇLAR

Çalışmamız Şubat 2020- Ağustos 2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi'ne başvuran akut pankreatit tanısı alan 74 hasta ile acil serviste ciddi müdahale gerektirmeyen tanılar alan 74 adet kontrol grubu ile gerçekleştirilmiş olup kişilerin demografik verilerini, laboratuvar değerlerini, calsipressin-1 plazma düzeylerini ve klinik seyirlerini inceledik. Sonuç olarak;

1. Yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
2. Akut pankreatit etyolojileri incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak %50'sinin biliyer, %18,9'unun alkol ve %31,1'inin ise diğer etkenlerden (hiperlidemi, hiperkalsemi, ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, travma, otoimmün, iyatrojenik vb.) kaynaklandığı tespit edildi.
3. Akut pankreatit tanılı hastalarda, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak Calsipressin-1 düzeyleri çok daha yüksek tespit edildi.
4. Akut pankreatit tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalık sayıları, etiyolojik nedenleri, vital bulguları, amilaz değerleri, tüm laboratuvar değerleri, Ranson ve BISAP skorlarının ile RCAN1 düzeyleri arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmadı.
5. Lipaz değerleri ile RCAN1 değerleri arasında ise çok zayıf, pozitif yönlü, doğrusal bir ilişki saptandı.
6. Akut pankreatit tanılı hastalarımızda 30 gün içerisinde ki mortalite oranı %16 idi.
7. Ölen hastaların yaş ortalaması sağkalan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.
8. Kadın ve erkek cinsiyet arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

9. Ölen hastalarımızın etiyolojik etkenleri incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
10. Akut pankreatit tanılı hastalarda amilaz ve lipaz değerleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde; her iki parametre için mortalite ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
11. Hastaların Calsipressin-1 düzeyleri ile mortalite arasında; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
12. Ranson ve BİSAP skorları ölen hastalarımızda anlamlı derecede yüksekti.
13. Akut pankreatit tanılı hastalarda, mortalite riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla basit lojistik regresyon analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre hastaların sistolik kan basınçlarındaki bir birimlik azalış mortalite riskini; yaklaşık 1,2 kat, nabız değerlerindeki bir birimlik artış ise 1,25 kat artırmaktadır.
14. Lojistik regresyon analizi ile oluşturulan modelin mortalite üzerindeki olasılık tahminleri kullanılarak gerçekleştirilen ROC analizinde; eğri altında kalan alan değeri 0,988 olarak belirlenirken Ranson ve BISAP kriterlerinin değerleri sırasıyla; 0,880 ve 0,856 olarak elde edildi. AUC performans değerlerindeki fark incelendiğinde, modelin Ranson kriterinden farkı anlamlı bulunmazken BISAP kriterinden anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

Akut pankreatit, pankreas sindirim enzimlerinin herhangi bir faktörle inaktif halden aktif hale geçerek pankreas ve çevre dokuları inflame ederek yaygın inflamasyon oluşturduğu, karın ağrısı ve kanda pankreas enzim seviyelerinin yüksekliği ile seyreden, tanısı pankreatik enzim yüksekliği ve radyolojik bulgular ile konulan, lokal ve sistemik komplikasyonlara neden olabilen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir pankreas hastalığıdır

Calciressin-1 (RCAN-1) düşük miktarda olan oksidatif strese karşı geçici olarak apoptozunu engellemektedir. Calciressinin kardiyak hipertrofi ve aterosklerotik hastalıklar, Down sendromu ve alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda önemli rolü olduğu gösterilmiş fakat pankreas üzerindeki spesifik rolü yeterince çalışılmamıştır. Çalışmamızda calciressin-1 düzeylerinin AP hastalarında hem tanı hem de mortalite açısından kullanılabilirliğini araştırmak amaçlandı.

Çalışmamız acil servise başvuran akut pankreatit tanısı alan 74 hasta ile acil serviste ciddi müdahale gerektirmeyen tanılar alan 74 adet kontrol grubu ile gerçekleştirildi.

Çalışmamıza katılan 148 kişinin ortalama yaşı $53,3 \pm 16,6$ yıl, %53,3'ü erkek iken %46,7'si kadındı. RCAN1 düzeylerinin ortalama değeri; hasta grubunda $1002,4 \pm 353,1$ pg/ml, kontrol grubunda $421,9 \pm 81,1$ pg/ml olarak bulundu. Akut pankreatit tanılı hastalarda, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak Calciressin-1 düzeyleri çok daha yüksek tespit edildi. Akut pankreatit tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalık sayıları, etiyolojik nedenleri, vital bulguları, amilaz değerleri, tüm laboratuvar değerleri, Ranson ve BISAP skorlarının ile RCAN1 düzeyleri arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmadı. Lipaz değerleri ile RCAN1 değerleri arasında ise çok zayıf, pozitif yönlü, doğrusal bir ilişki tespit edildi. Hastaların mortalite riskini

etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla basit lojistik regresyon analizi yapıldı. Oluşturduğumuz modelin AUC değeri 0.988, sensitivitesi %100, spesifitesi %91 olup Sistolik Kan Basıncı, nabız, CRP ve Total Bilirubin parametrelerinde oluşmaktadır.

Sonuç olarak calsipressin-1 plazma düzeyinin akut pankreatit tanısında yardımcı olduğu görüldü. Fakat mortalite ve akut pankreatit şiddetini değerlendirme açısından yeterli olmadığı bulundu. Daha çok sayıda kişi ile yapılacak daha geniş çalışmalarla mortalite ve akut pankreatit şiddetiyle ilgili daha net bilgiler elde edileceğini ve oluşturulan mortalite tahmin modelinin acil servis kullanımı için daha pratik olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: calsipressin-1, akut pankreatit, mortalite.



**STUDY OF SERUM CALCIPRESSIN-1 LEVELS IN PATIENTS
DIAGNOSED WITH ACUTE PANCREATITIS IN THE EMERGENCY
DEPARTMENT**

SUMMARY

Acute pancreatitis is a pancreas disease caused by pancreatic digestive enzymes which become active from inactive factors causing widespread inflammation by inflaming the pancreas and surrounding tissues, diagnosed by elevated pancreatic enzymes and radiological findings which can cause local and systemic complications with high rate of mortality and morbidity. Calcipressin-1 (RCAN-1) prevents apoptosis temporarily against low level of oxidative stress. It has been observed that Calcipressin has played an important role in diseases such as cardiac hypertrophy and atherosclerotic diseases, Down syndrome and Alzheimer's disease, but its specific role on the pancreas has not been sufficiently studied.

The aim of our study is to investigate the usability of calcipressin-1 levels concerning diagnosis and mortality in AP patients. Our study was carried out with 74 patients diagnosed with acute pancreatitis who had admitted to the emergency service and 74 control groups who received other diagnoses that did not require serious intervention in the emergency department. The average age of 148 people participating in our study was 53.3 ± 16.6 years, 53.3% were male and 46.7% were female. Average value of RCAN1 levels were found 1002.4 ± 353.1 pg / ml in the patient group and 421.9 ± 81.1 pg / ml in the control group. Calcipressin-1 levels were significantly higher in patients with acute pancreatitis than healthy individuals. No

significant linear relationship was detected between the age, gender, number of chronic diseases, etiological causes, vital signs, amylase values, all laboratory values, Ranson and BISAP scores and RCAN1 levels of patients diagnosed with acute pancreatitis. A very weak, positive, linear relationship was observed between lipase values and RCAN1 values. Simple logistic regression analysis was performed to determine the factors affecting the mortality risk of the patients. The AUC value of the model that we have created is 0.988, its sensitivity is 100%, its specificity is 91%, and it consists of Systolic Blood Pressure, heart rate, CRP and Total Bilirubin parameters.

As a result, calsiressin-1 plasma level was observed to be helpful in the diagnosis of acute pancreatitis. However, it was detected to be insufficient in terms of evaluating mortality and acute pancreatitis severity. We consider that more clear information about mortality and the severity of acute pancreatitis will be obtained with studies to be conducted with more people and that the mortality prediction model created is more practical for emergency department use.

Keywords: calsiressin-1, acute pancreatitis, mortality.

KAYNAKLAR

1. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006;101(10):2379-400.
2. Harris CD, Ermak G, Davies KJ. Multiple roles of the DSCR1 (Adapt78 or RCAN1) gene and its protein product calcipressin 1 (or RCAN1) in disease. Cell Mol Life Sci 2005; 62:2477–86.
3. Grolach J., Fox D. S., Cutler N. S., Cox G. M., Perfect J. R. and Heitman J. Identification and characterization of a highly conserved calcineurin binding protein, CBP1/calcipressin, in *Cryptococcus neoformans*. EMBO J. 2000;19: 3618–29
4. Fuentes J. J., Pritchard M. A. and Estivill X. Genomic organization, alternative splicing and expression patterns of the DSCR1 (Down syndrome candidate region 1) gene. Genomics 1997;44: 358–61
5. Ermak G, Davies KJ. Chronic high levels of the rcan-1 protein may promote neurodegeneration and alzheimer disease. Free Radic Biol Med 2013;62: 47e51.
6. Norberg KJ, Nania S, Li X, et al. RCAN1 is a marker of oxidative stress, induced in acute pancreatitis. Pancreatology 2018;18:734–41.
7. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (Çeviri: Yeğen B.Ç.). Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017:817-31
8. Paulsen F, Waschke J. Sobotta atlas of human anatomy. Naklada Slap. 15th edition. Munich: Urban and Fischer, 2013: 152-9
9. Brunicaardi F. C, Schwartz S. I. Schwartzs principles of surgery. New York: McGraw-hill; 2015; 1222-96.

10. Pankreas anatomisi, turkcerrahi.com. (Erişim tarihi 29.12.2020) <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-anatomisi-embriyolojisi-gelisimi/>.
11. Guyton AC, Squires BP. Physiology of the human body: Saunders College Pub.; 1984. 773-87 p.
12. Chiasson, R.B.: Laboratory Anatomy of the White Rat, 4th ed. 1980:55.
13. Hall JE, Guyton AC. (Çeviri: Yeğen B.Ç.). Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: İtınabul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013:881-1027
14. Konturek SJ, Zabielski R, Konturek JW, Czarnecki J. Neuroendocrinology of the pancreas; role of brain-gut axis in pancreatic secretion. Eur J Pharmacol 2003;481(1):1-14.
15. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the Pancreas. Textbook of Endocrine Surgery. 1997:549-55.
16. Yeo C, Cameron J. The pancreas. Sabiston Textbook of Surgery. 16 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:116-25.
17. Carroll J. K, Herrick B, Gipson T, Lee S. P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. American Family Physician. 2007; 75(10):1513-20.
18. Stanly LR, Ramzi SC, Vinay K. Robbins Basic Pathology, 2003;7: 635-57.
19. 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
20. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis?. Int J Pancreatol 2000;28(2):91-5.
21. Petrov MS. Abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108:140-2.
22. Xiao, A. Y., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: p. 45-55.
23. Pendharkar SA, Mathew J, Zhao J, Windsor JA, Exeter JE, Petrov MS. Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study. NZ Med J 2017;130: 55-68.
24. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology 2017;17:155-65.

25. Menecier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sineyako L, Harnois F et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:664-7
26. Gimenez T, Calvo A, Vicent J. Etiology of acute pancreatitis, *Open Med* 2014;9(4):530-42.
27. Reid GP, Williams EW, Francis DK, Lee MG. Acute pancreatitis: A 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Ann Med Surg* 2017;20:103-8.
28. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):301-11.
29. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstonepancreatitis: Biliarytractpathology in relationto time of operation. *Ann Surg* 1981;194(3):305-12.
30. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med* 1995;125(5): 634-40.
31. Scherer J, Singh V, Pitchumoni C, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(3):195-203.
32. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007: 356-62
33. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. *Hepato Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi* 2002;28:239-62.
34. Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Matab* 2013;17:799-805.
35. Hemphill RR, Santen SA, Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. *Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice*. 8th edition, part 3, 2014: 1205 -15.
36. Seymour I, Schwartz G, Tomshire S., *Pancreas. Principles of surgery*. Singapore: Mcgraw-HillBookCo; 1999;1467-99.
37. Biliar T, Anderson D, Hunter J, Brunicardi F, Dunn D, Pollock RE, *Schwartz's principles of surgery: McGraw-Hill Professional; 2004;1489-99.*
38. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004;291:2865.
39. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400–15.
40. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JIL, Fauci A.S. *Harrison's Pricipals of Internal Medicine* 16th edition. 2004;1896-902.

41. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1386.
42. Matull W, Pereira S, O'donohue J. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006;59(4):340-4.
43. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CSA. Critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroentol* 2002;97(6):1309-18.
44. Mentula P, Kylänpää M. L, Kemppainen E, Jansson S. E, Sarna S, Puolakkainen P, Repo H. Early prediction of organ failure in acute pancreatitis. *Duodecim* 2005;121(12): 1331.
45. Ranson J. H, Turner J. W, Roses D. F, Rifkind K. M, Spencer F. C. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974;179:557.
46. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, et al. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. *Int J Pancreatol* 1996;19(1):15-24.
47. Derveniz C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
48. Balthazar EJ, Freeny PC, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.
49. Scaglione M, Casciani E, Pinto A, Andreoli C, De Vargas M, Gualdi GF . Imaging assessment of acute pancreatitis: a review. *Seminars Ultrasound CT MR* 2008;29(5):322–40.
50. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, Zanello A, Masci E. MRCP-secretin test-guided management of idiopathic recurrent pancreatitis: long-term outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2008 Jun;67(7):1028-34.
51. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016;59:128–40.
52. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95(1):6-21.
53. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977;22(2):79-91.
54. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg* 2002;137(6):730-6.
55. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993;166(3):262-9.

56. Fukuda JK, Franzon O, Resende-Filho Fde O, Kruehl NF, Ferri TA. Prognóstico dos casos de pancreatite aguda pelo escore de PANC 3 [Prognosis of acute pancreatitis by PANC 3 score]. *Arq Bras Cir Dig* 2013;26(2):133-5.
57. Blamey S, Imrie C, O'Neill J, Gilmour W, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25(12):1340-6.
58. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603-13.
59. Wu B. U, Hwang J. Q, Gardner T. H, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 710-7.
60. Haydock M. D, Mittal A, Wilms H. R, Phillips A, Petrov M. S, Windsor J. A. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013;257(2):182-8.
61. Basurto O. X, Rigau D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2013;CD009179.
62. Helm J. F, Venu R. P, Geenen J. E, Hogan W. J, Dodds W. J, Toouli J, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi *Gut* 1988;29(10):1402-7.
63. Eich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, Wallochny T. et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas* 2010;39:1088–92.
64. Al-Omran M, Albalawi Z.H, Tashkandi M.F, Al-Ansary L.A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; CD002837.
65. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Rätty S, Sand J. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:848–55.
66. Wittau, M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger E.P, Isenmann, R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian J Gastroenterol* 2011;46(3):261-70.
67. 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): CD009779.
68. Pezzilli R, Zerbi A, Campa D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono P. G, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Digestive and Liver Disease* 2015;47(7):532-43.
69. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Yetter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096-101

70. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vippera K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):854-62.
71. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *British J Surg* 1992;78:981-4.
72. Fong, Y, Blumgart L. H. *Surgery of the liver and biliary tract*. WB Saunders. 3rd edition. Edinburg. Churchill Livingstone; 2000.
73. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas* 2013;42(6):924-31.
74. Varadarajulu S, Phadnis M. A, Christein J. D, Wilcox C. M. Multiple transluminal gateway technique for EUS-guided drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;74(1):74-80.
75. Beger H G, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin N Am* 1999;79(4):783-99.
76. McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;219:32-6.
77. Dönmez E, Sezikli M, Açıkgöz SB, Sezikli H. Akut pankreatitli hastalarda serum endocan düzeyinin klinikle ilişkisi: Serum endocan akut pankreatitte biyomarker olabilir mi?. *Akademik Gastroenteroloji Derg* 2019;18(1):27-32.
78. Peiris H, Keating DJ. The neuronal and endocrine roles of RCAN 1 in health and disease. *Clin Experimental Pharmacol Physiol* 2018;45(4):377-83.
79. Fuentes JJ, Genescà L, Kingsbury TJ, Cunningham KW, Pérez-Riba M, Estivill X, et al. DSCR1, overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways. *Human Mol Genet* 2000;9(11):1681-90.
80. Crawford DR, Leahy KP, Abramova N, Lan L, Wang Y, Davies KJ. Hamster adapt78 mRNA Is a Down Syndrome Critical Region Homologue That Is Inducible by Oxidative Stress. *Arch biochem Biophys* 1997;342(1):6-12.
81. Porta S, Serra SA, Huch M, Valverde MA, Llorens F, Estivill X, et al. RCAN1 (DSCR1) increases neuronal susceptibility to oxidative stress: a potential pathogenic process in neurodegeneration. *Human Mol Genet* 2007;16(9):1039-50.
82. Muili KA, Wang D, Orabi AI, Sarwar S, Luo Y, Javed TA, et al. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin. *J Biological Chem* 2013;288(1):570-80.

83. Rothermel B, Vega RB, Yang J, Wu H, Bassel-Duby R, Williams RS. A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling. *J Biol Chem* 2000;275(12):8719-25.
84. Ermak G, Harris CD, Davies KJ. The DSCR1 (Adapt78) isoform 1 protein calcipressin 1 inhibits calcineurin and protects against acute calcium-mediated stress damage, including transient oxidative stress. *FASEB J* 2002;16(8):814-24.
85. Celsi F, Svedberg M, Unger C, Cotman C, Carri M, Ottersen O, et al. Beta-amyloid causes downregulation of calcineurin in neurons through induction of oxidative stress. *Neurobiol Dis* 2007;26(2):342-52.
86. Lin H, Michtalik HJ, Zhang S, Andersen TT, Van Riper DA, Davies KK, et al. Oxidative and calcium stress regulate DSCR1 (Adapt78/MCIP1) protein. *Free Radical Biol Med* 2003;35(5):528-39.
87. Vega RB, Yang J, Rothermel BA, Bassel-Duby R, Williams RS. Multiple domains of MCIP1 contribute to inhibition of calcineurin activity. *J Biol Chem* 2002;277(33):30401-7.
88. Hilioti Z, Gallagher DA, Low-Nam ST, Ramaswamy P, Gajer P, Kingsbury TJ, et al. GSK-3 kinases enhance calcineurin signaling by phosphorylation of RCNs. *Genes Development* 2004;18(1):35-47.
89. Ermak G, Pritchard MA, Dronjak S, Niu B, Davies KJ. Do RCAN1 proteins link chronic stress with neurodegeneration? *FASEB J* 2011;25(10):3306-11.
90. Poppek D, Keck S, Ermak G, Jung T, Stolzing A, Ullrich O, et al. Phosphorylation inhibits turnover of the tau protein by the proteasome: influence of RCAN1 and oxidative stress. *Biochem J* 2006;400(3):511-20.
91. Drake M, Friberg H, Boris-Möller F, Sakata K, Wieloch T. The immunosuppressant FK506 ameliorates ischaemic damage in the rat brain. *Acta Physiologica Scand* 1996;158(2):155-9.
92. Uchino H, Minamikawa-Tachino R, Kristián T, Perkins G, Narazaki M, Siesjö BK, et al. Differential neuroprotection by cyclosporin A and FK506 following ischemia corresponds with differing abilities to inhibit calcineurin and the mitochondrial permeability transition. *Neurobiol Dis* 2002;10(3):219-33.
93. Vachon P, Beaudry F, Marier J-F, Ste-Marie L, Montgomery J. Cyclosporin A in blood and brain tissue following intra-carotid injections in normal and stroke-induced rats. *Brain Res* 2002;943(1):1-8.
94. Li PA, Kristián T, He QP, Siesjö BK. Cyclosporin A enhances survival, ameliorates brain damage, and prevents secondary mitochondrial dysfunction after a 30-minute period of transient cerebral ischemia. *Experimental Neurol* 2000;165(1):153-63.

95. Sobrado M, Ramirez BG, Neria F, Lizasoain I, Arbones ML, Minami T, et al. Regulator of calcineurin 1 (Rcan1) has a protective role in brain ischemia/reperfusion injury. *J Neuroinflammation* 2012;9(1):1-13.
96. Bochelen D, Rudin M, Sauter A. Calcineurin inhibitors FK506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury. *J Pharmacol Experimental Therapeut* 1999;288(2):653-9.
97. Uchino H, Elmér E, Uchino K, Li P-A, He Q-P, Smith M-L, et al. Amelioration by cyclosporin A of brain damage in transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Res* 1998;812(1-2):216-26.
98. Yoshimoto T, Siesjö BK. Posttreatment with the immunosuppressant cyclosporin A in transient focal ischemia. *Brain Res* 1999;839(2):283-91.
99. Ermak G, Morgan TE, Davies KJ. Chronic overexpression of the calcineurin inhibitory gene DSCR1 (Adapt78) is associated with Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2001;276(42):38787-94.
100. Wang S, Wang Y, Qiu K, Zhu J, Wu Y. RCAN1 in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and a potential therapeutic target. *Mol Med* 2020;26(1):1-10.
101. Rohrer T, Hennes P, Thon A, Dost A, Grabert M, Rami B, et al. Down's syndrome in diabetic patients aged < 20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(6):1070-5.
102. Helguera P, Seiglie J, Rodriguez J, Hanna M, Helguera G, Busciglio J. Adaptive downregulation of mitochondrial function in down syndrome. *Cell Metabolism* 2013;17(1):132-40.
103. Gurda GT, Crozier SJ, Ji B, Ernst SA, Logsdon CD, Rothermel BA, et al. Regulator of calcineurin 1 controls growth plasticity of adult pancreas. *Gastroenterology* 2010;139(2):609-19.
104. Liu C, Zheng L, Wang H, Ran X, Liu H, Sun X. The RCAN1 inhibits NF- κ B and suppresses lymphoma growth in mice. *Cell Death Disease* 2015;6(10):e1929-e.
105. Chen X, Hu Y, Wang S, Sun X. The regulator of calcineurin 1 (RCAN1) inhibits nuclear factor kappaB signaling pathway and suppresses human malignant glioma cells growth. *Oncotarget* 2017;8(7):12003-4.
106. Fu Q, Wu Y. RCAN1 in the inverse association between Alzheimer's disease and cancer. *Oncotarget* 2018;9(1):54-5.
107. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: an interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment. *R J* 2016;8(2):213-9.
108. Harris C, Ermak G, Davies K. Multiple roles of the DSCR1 (Adapt78 or RCAN1) gene and its protein product calcipressin 1 (or RCAN1) in disease. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 2005;62(21):2477-86.

109. Junkins RD, MacNeil AJ, Wu Z, McCormick C, Lin T-J. Regulator of calcineurin 1 suppresses inflammation during respiratory tract infections. *J Immunol* 2013;190(10):5178-86.
110. 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.
111. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015;23:68-74.
112. Hasan K, Doğru A, Değirmenci S, Bayir A, Ahmet A, KAFALI M, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in emergency department patients diagnosed with acute pancreatitis. *Cukurova Med J* 2016;41(1):55-60.
113. Girgin S, Kolakan MS, Keleş C, Ucmak F, Önder A, Gümüş M, et al. Akut Pankreatit Deneyimimiz: 401 Vakanın Analizi. *Türk HPB* 2009;5(2-3):60-4.
114. O'Farrell A, Allwright S, Toomey D, Bedford D, Conlon K. Hospital admission for acute pancreatitis in the Irish population, 1997–2004: could the increase be due to an increase in alcohol-related pancreatitis? *J Public Health* 2007;29(4):398-404.
115. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24(3):223-7.
116. Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, et al. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality on 1976 patients. *Pancreas* 2007;35(3):232-7.
117. 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.
118. Ayten R., Cetinkaya Z., Yenicerioğlu A. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *FÜ Sağ Bil Derg* 2007; 21:133-36.
119. 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.
120. Soylu H, Savaş Ö, Yılmazer T, Suher M. Akut pankreatitli hastaların etiyolojik ve prognostik değerlendirilmesi. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2008;83:124-8.
121. Popa C, Badiu D, Rusu O, Grigorean V, Neagu S, Strugaru C. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis . *J Med Life* 2016;9(4):413-8.
122. Compañy L, Sáez J, Martínez J, Aparicio JR, Laveda R, Griñó P, Pérez-Mateo M. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3(2):144-8.

123. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck F, Colardyn FA. Extrapaneatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007;34:185–90.
124. Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Kang M, Gupta R, Bhasin DK. A study of radiological scoring system evaluating extrapancreatic inflammation with conventional radiological and clinical scores in predicting outcomes in acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 2015;28(3):399-404).
125. Carvalho JR, Fernandes SR, Santos P, Moura CM, Antunes T, Velosa J. Acute pancreatitis in the elderly: a cause for increased concern? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(3):337-41.
126. 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.
127. Szakács Z, Gede N, Pécsi D, Izbéki F, Papp M, Kovács G, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Front Physiol* 2019;9:1776-89.
128. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt KJ, Büning J, Fellermann K. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Z Gastroenterol* 2016;54(3):226-30.
129. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32(5):834-8.
130. Girman C, Kou T, Cai B, Alexander C, O'Neill E, Williams- Herman D, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(9):766-71.
131. Lai S-W, Muo C-H, Liao K-F, Sung F-C, Chen P-C. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroentol* 2011;106(9):1697-704.
132. Huh JH, Jeon H, Park SM, Choi E, Lee GS, Kim JW, et al. Diabetes mellitus is associated with mortality in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(2):178-83.
133. Khan J, Nordback I, Sand J. Serum lipid levels are associated with the severity of acute pancreatitis. *Digestion* 2013;87(4):223-8.
134. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroentol* 2015;110(10):1497-503.

135. Krishna SG, Hinton A, Oza V, Hart PA, Swei E, El-Dika S, et al. Morbid obesity is associated with adverse clinical outcomes in acute pancreatitis: a propensity-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015;110(11):1608-19.
136. Bai Y, Liu Y, Lin J, Huiqing J, Ji M, Lv N, et al. Severe Acute Pancreatitis in China. *Pancreas* 2007;35(3):232-7.
137. 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.
138. Group PWS. Population-based observational study of acute pancreatitis in southern England. *Ann R Coll Surg Engl* 2019;00:1-8.
139. Chen L, Lu G, Zhou Q, Zhan Q. Evaluation of the BISAP Score in Predicting Severity and Prognoses of Acute Pancreatitis in Chinese Patients. *Int Surg* 2013;98:6-12.
140. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:15-39.
141. Bierma MJ, Coffey MJ, Nightingale S, van Rheen PF, Ooi CY. Predicting severe acute pancreatitis in children based on serum lipase and calcium: a multicentre retrospective cohort study. *Pancreatology* 2016;16(4):529-34.
142. Fabre A, Boulogne O, Gaudart J, Mas E, Olives JP, Sarles J. Evaluation of serum lipase as predictor of severity of acute pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):e41-2.
143. Li S, Zhang Y, Li M, Xie C, Wu H. Serum albumin, a good indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):59.
144. Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(22):3090-4.
145. Gürleyik G. Akut pankreatit şiddetinin erken tanısında Ranson ve APACHE II skorlarının, serum interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin rolü. *Ulus Travma Derg* 2004;10(2):83-8.
146. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(8):2387-94.
147. Çelikbilek M, Doğan S, Akyol L, Zararsiz G, Uruç İ, Selçuk H. Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksinin Türk toplumunda değerlendirilmesi Assessment of bedside index for severity in acute pancreatitis in a Turkish population. *Endoskopi* 2013;21(1):5-10.
148. Zrnac IK, Milic S, Fisic E, Radic M, Stimac D. C-reactive protein and lactate dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis. *LijecVjesn* 2007;129:1-4.

149. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1256-64.
150. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:75-90.
151. Yang, Z, Dong L, Zhang Y, Yang C, Gou S, Li Y, et al., Prediction of Severe Acute Pancreatitis Using a Decision Tree Model Based on the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis. *PloS one* 2015;10(11):1-12.
152. Castineira J, Orpiano C, Hardigan P, Halleman C. Peripheral venous bicarbonate levels as a marker of predicting severity in acute pancreatitis: a retrospective study. *Przeglad Gastroenterologiczny* 2019;14(2):148-51.
153. Wilson C., Heads A., Shenkin A., Imrie C. C- reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Bjs.* 1989; 76(2):177-81.
154. Papachristou G, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders M, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, apache-ii, and ctsi scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The american journal of gastroenterology* 2010;105(2):435-41
155. Forsmark CE, Baillie J. Aga institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132(5):2022-44.
156. Hagjer S., Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – A prospective observational study. *Int J Surg* 2018;54:76-81.
157. Khanna AK, Meher S, Prakash S. 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 Surgery*, 2013;1-10.



EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/2	
	PROTOKOL ADI	Acil Serviste Tam Alan Akut Pankreatit Hastalarında Serum Calcipressin-1 Düzeyinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04/11		Tarih:17.02.2020
	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Emrah SAVAS'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gündüzye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi	

ÜYELER

Ünvan/Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	Başk(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Öllie VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Ruşen KOSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPLUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÖRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hüsnü ÖMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	K H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Galip EKÜKLÜ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi Fenna Gülşüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Servap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Ankan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURCU Üye		T.Ü. Reklamı	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretim Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilgili
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
18.02.2020