



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİNDE

COVID POZİTİF PCR SONUCU SAPTANAN

HASTALARIN KANLARINDA AMİLAZ VE LİPAZ

DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burhan KALIN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2022



SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİNDE
COVID POZİTİF PCR SONUCU SAPTANAN
HASTALARIN KANLARINDA AMİLAZ VE LİPAZ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burhan KALIN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Özlem SAYGILI YÖNEM

SİVAS

2022



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye: Prof. Dr. Özlem Saygılı Yöner****Üye: Dr. Öğrt. Üyesi Engin Altınkaya****Üye: Doç. Dr. Ayşe Kefeli**

Bu tez, ... tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ahmet Alim**Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bizlere teorik ve pratik anlamda katkıları büyük olan tüm hocalarıma ve tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Saygılı Yöner'e,

Hayatımın her anında yanımda olan ve maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili annem, babama ve kardeşime,

Uzmanlık eğitimim süresince zorlandığım zamanlarda her zaman yanımda olan ve beni her konuda destekleyen sevgili eşime,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burhan Kalın

Sivas, 2022

ÖZET

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİNDE COVID POZİTİF PCR SONUCU SAPTANAN HASTALARIN KANLARINDA AMİLAZ VE LİPAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burhan KALIN

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2022

Akut pankreatit etiyolojisinde kanal tıkanıklıkları ve otoimmuniteden; ilaçlar ve enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede nedenler bulunan pankreas dokusu inflamasyondur. Dünya genelinde mortalite ve morbitidede önemli bir yeri bulunmaktadır. Hala etiyolojide en sık sebep safra taşları ve alkol olsa da dünya çapında sıklığı artan enfeksiyonlar akut pankreatit için önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Çeşitli viral enfeksiyonların pankreas dokusunda inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Her geçen gün daha çok insanı enfekte eden SARS-CoV-2 virüsünün pankreas doku hücrelerinde de bulunan reseptörlere afinitesinin olduğunun saptanması; COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde akut pankreatit gelişme ihtimali düşüncesini ön plana çıkarmaktadır. Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalığı ve hastalık sırasında en sık kullanılan ilaçlardan biri olan favipiravir'in akut pankreatit etiyolojisindeki yerlerinin ve sıklıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 01/06/2020 ile 01/06/2021 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde COVID-19 PCR tahlili vermiş ve sonucu pozitif çıkıp sonrasında Sivas Numune Hastanesi pandemi servisine yatışı yapılmış hastaların yatışı süresinde bakılan amilaz ve lipaz değerleri sistem üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Pandemi servis yatışı olan hastaların; üniversitemizde PCR sonucu pozitif geldiği gün alınmış kanlarında amilaz-lipaz değerleri bakıldı, sonrasında pandemi servis yatışı boyunca takip edilen amilaz lipaz değerleri ile karşılaştırıldı. İlk PCR pozitif saptandığında hasta favipiravir kullanmadığı için amilaz-lipaz yüksekliği mevcut ise ön planda SARS-CoV-2'nin sebep olduğu inflamasyona bağlı geliştiği lehine değerlendirildi. Yatış sonrasında hastaya rutin favipiravir tedavisi başlandığı göz önüne alınarak amilaz-lipaz kan değeri yükselişi yatış sonrası gelişen hastalar saptandı ve bu hastalar ilaca bağlı pankreatit olarak değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada 1 yılda 2104 kişinin COVID PCR sonucunun pozitif olduğunu saptadık. Bu hastaların 230'u pandemi servisine yatırılarak takip edilmiştir. Yatan hastalardan 41 hastada amilaz ve lipaz değerleri normal aralığın üstünde olarak saptanmıştır. Bir hastanın amilaz ve lipaz değeri 5 günlük takipte yükselme eğiliminde kalmış, diğer tüm hastaların amilaz ve lipaz değerleri 3 gün içinde normal aralığa gerilemiştir.

Bu veriler ışığında COVID-19 ile takipli hastalarda amilaz ve lipaz yüksekliğinin özellikle yatan hasta grubunda sık olduğu, bu hastalarda amilaz ve lipaz yüksekliğinin etiyolojisinin araştırılması gerektiği ve özellikle akut pankreatit açısından dikkatli olunması gerektiği kanaatine varılmıştır. Favipiravir nedenli amilaz ve lipaz yüksekliğinin nadir olarak görüldüğü düşünülse de akut pankreatit açısından risk oluşturduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Elde edilen çalışma verilerimiz literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Favipiravir, SARS-CoV-2, Hastane yatışı, ilaç ilişkili pankreatit

ABSTRACT

EVALUATION OF AMYLASE AND LIPASE LEVELS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH COVID POSITIVE PCR RESULTS IN SİVAS CUMHURİYET UNIVERSITY

Dr. Burhan KALIN

Department Of Internal Medicine, Sivas, 2022

Acute pancreatitis defined as an inflammation of the pancreatic tissue is caused by a wide spectrum of etiological conditions from duct obstructions and autoimmunity; to drugs and infections. It has an important place in mortality and morbidity worldwide. Although gallstones and alcohol are still the most common causes in etiology, infections with increasing frequency worldwide constitute an important risk factor for acute pancreatitis. Various viral infections are known to cause inflammation in the pancreatic tissue. Detection of the affinity of the SARS-CoV-2 virus which infects more and more people every day, to the receptors found in pancreatic tissue cells suggests the possibility of developing acute pancreatitis in people with COVID-19 disease. In our study, we aimed to determine the place and frequency of favipiravir, one of the most commonly used drugs during COVID-19 disease in the etiology of acute pancreatitis.

In our study, between 01/06/2020 and 01/06/2021, the amylase and lipase values of the patients whose COVID-19 PCR analysis were performed at the Cumhuriyet University Medical Faculty hospital and were hospitalized after the positive result and were hospitalized in the pandemic service of Sivas Numune Hospital, were analyzed retrospectively through the medulla system. . Serum amylase and lipase levels were determined at the same day of positive COVID test and then were compared with the amylase lipase values in the following days during the the pandemic service hospitalization period. Since the patient had not used favipiravir at the time the first PCR was detected as positive, the amylase-lipase elevation at this period was evaluated in favor of the inflammation caused by SARS-CoV-2. that the patient was started on routine favipiravir treatment after hospitalization, patients with an increase in amylase-lipase blood values after the hospitalization period were considered as drug-induced pancreatitis.

In our study, we found that 2104 people had positive COVID PCR results in 1 year. 230 of these patients were followed up in the pandemic service. Amylase and lipase values were found to be above the normal range in 41 of the hospitalized patients. One patient's amylase and lipase values tended to increase in the 5-day follow-up, while the amylase and lipase values of all other patients regressed to the normal range within 3 days.

In the light of these data, it was concluded that elevated amylase and lipase levels in patients followed up with COVID-19 are especially common in the inpatient group, that the etiology of elevated amylase and lipase levels should be investigated in these patients, and that particular attention should be paid to acute pancreatitis. Although favipiravir-induced elevation of amylase and lipase is thought to be rare, it should be considered that it poses a risk in terms of acute pancreatitis.

our results are in concordance with the literature.

Keywords: Acute Pancreatitis, Favipiravir, SARS-CoV-2, hospitalization, drug-induced pancreatitis

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xiv
 1. GİRİŞ.....	 1
 2. GENEL BİLGİLER.....	 3
2.1. PANKREAS VE AKUT PANKREATİT	3
2.1.1. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ.....	3
2.1.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ	7
2.1.3. AKUT PANKREATİT	9
2.1.3.1. AKUT PANKREATİTİN TARİHÇESİ	9
2.1.3.2. AKUT PANKREATİT TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	10
2.1.3.3. PATOGENEZ.....	10
2.1.3.4. ETYOLOJİSİ.....	11
2.1.3.5. TANI VE KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR.....	16
2.1.3.6. LABORATUAR.....	17
2.1.3.7. GÖRÜNTÜLEME.....	17
2.1.3.8. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRMASI	20
2.1.3.9. AKUT PANKREATİT LOKAL KOMPLİKASYONLARI.....	22
2.1.3.10. AKUT PANKREATİT SİSTEMİK KOMPLİKASYONLARI	23
.....	23
2.1.3.11. PROGNOZ VE SKORLAMA SİSTEMLERİ	24
2.1.3.12. TEDAVİ.....	31
2.2. COVID 19.....	33
2.2.1. TANIM	33
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ	34
2.2.3. ETKEN	35
2.2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	37
2.2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	38
2.2.6. LABORATUVAR BULGULARI.....	41
2.2.7. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	41
2.2.8. TANI.....	43
2.2.9. TEDAVİ	44

3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	45
3.2. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ.....	45
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	46
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKÇA.....	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE2	: Anjiyotensin reseptörü 2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Akut Pankreatit
APACHE	: Acute Physiology And Chronic Health Examination
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BISAP	: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CDC	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CFTR	: Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Düzenleyici Gen
Cl	: Klor
CMV	: Sitomegalovirus
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
CPK	: Kreatinin Kinaz
CRP	: C-reaktif Protein
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HAPS	: Harmless Acute Pancreatitis Score
HCO₃	: Bikarbonat
HCoV	: İnsan Coronavirüs
HCT	: Hematokrit
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HSV	: Herpes Simplex Virus

IL	: İnterleukin
K	: Potasyum
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MERS-Cov	: Ortadoğu Solunum yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs
Mg	: Magnezyum
MÖ	: Milattan Önce
MR	: Manyetik Rezonans İnceleme
MRCp	: Magnetik Rezonans Kolanjiyopankreatikografi
mRNA	: Mesajcı RNA
Na	: Sodyum
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PP	: PANREATİK POLİPEPTİD
PRSS1	: Tripsinojen Geni Proteaz Serin 1
RdRp	: RNA bağımlı RNA polimeraz
RT	: Revers Transkriptaz
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score
SARS-CoV	: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
SPINK1	: Serin Proteaz İnhibitörü Kazal tip 1
TMPrSS2	: Hücre yüzeyi ilişkili transmembran proteaz serin proteaz 2
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
USG	: Ultrasonografi
VZV	: Varicella-zoster Virus
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pankreas embriyolojisi; dorsal ve ventral pankreas.....	4
Şekil 2. Pankreas embriyolojisi; dorsal ventral pankreasın rotasyonu.....	4
Şekil 3. Pankreas embriyolojisi; dorsal ve ventral pankreasın birleşimi (füzyonu)....	5
Şekil 4. Pankreasın Yapısı, Komşulukları Ve Damarları	5
Şekil 5. Pankreasın Arteryel Kanlanması.....	6
Şekil 6. SARS-CoV-2 spike proteininin yapısı ve işlevi.....	37
Şekil 7. COVID-19’lu Hastanın Akciğer Filminde Bilateral Alt Zonlarda Tutulum.....	42
Şekil 8. COVID-19’lu Hastanın BT Kesintinde Alt Loblarda Bilateral Periferel Tutulum Gösteren Buzlu Cam Odakları (sarı oklar).....	43
Şekil 9. COVID PCR Pozitif Saptanan ve Yatışı Yapılan Hastalarda Cinsiyet Oranı.....	47
Şekil 10. Yatışı Yapılan Hastaların Amilaz-Lipaz Takip Gün Durumu.....	48

TABLOLAR

Tablo 1. AP ‘nin Sık Görülen Sebepleri	11
Tablo 2. Akut Pankreatit İlişkili İlaçlar.....	13
Tablo 3. Revize Atlanta Sınıflandırması.....	22
Tablo 4. Ranson Skorlama Sistemi.....	26
Tablo 5. Imrie/Glasgow Skorlama Sistemi.....	26
Tablo 6. SIRS kriterleri.....	27
Tablo 7. BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru).....	28
Tablo 8. Modifiye BT Şiddet İndeksi.....	29
Tablo 9. BISAP Skorlama Sistemi.....	30
Tablo 10. Koronavirüs Ailesi Alt Grupları.....	36
Tablo 11. CDC'nin şiddetli COVID-19 için yerleşik veya olası risk faktörleri olarak sınıflandırdığı komorbiditeler.....	38
Tablo 12. COVID-19 hastalarında görülebilecek belirtiler.....	39
Tablo 13. Şiddetli COVID-19 ile ilişkili laboratuvar özellikleri.....	41
Tablo 14. Hastaların Yaş Grupları ile Günlere Göre Amilaz Değer Ortalamaları....	49
Tablo 15. Hastaların Amilaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti.....	49
Tablo 16. Hastaların Amilaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti.....	50
Tablo 17. Amilaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları.....	50
Tablo 18. Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Wilcoxon Testi Sonuçları.....	51
Tablo 19. Yaş İstatistikleri.....	52
Tablo 20. Amilaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları.....	52
Tablo 21. Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Wilcoxon Testi Sonuçları.....	53
Tablo 22. Hastaların Amilaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti.....	53
Tablo 23. Hastaların Amilaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti.....	54

Tablo 24. Yaş İstatistikleri.....	54
Tablo 25. Amilaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları.....	54
Tablo 26. Yaş Grupları.....	55
Tablo 27. Lipaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları.....	56
Tablo 28. Yaş istatistikleri.....	56
Tablo 29. Hastaların Lipaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti.....	56
Tablo 30. Hastaların Lipaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti.....	57
Tablo 31. Yaş istatistikleri.....	57
Tablo 32. Lipaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Test Sonuçları.....	57
Tablo 33. Hastaların Lipaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti.....	58
Tablo 34. Hastaların Lipaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti.....	58

1. GİRİŞ

2019 yılının son aylarında, Çin Halk Cumhuriyeti'nde yer alan Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde mevsim standartlarının dışında üst üste pnömoni vakaları görülmeye başlandı. Yapılan tetkiklerde etken olarak koronavirüs ailesine ait bir patojen saptandı. Bu patojen öncelikle Çin Halk Cumhuriyeti'nde farklı bölgelerde; sonrasında da dünya çapında birçok yerde hızlı bir şekilde yayılım gösterdi. 2020 yılı şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yeni ortaya çıkan bu hastalığı “COVID-19 hastalığı” olarak tanımladı (1). COVID-19 hastalığı etkeni olarak saptanan virüs, yapılan filogenetik analizler sonrası yeni bir betakoronavirüs olarak tanımlandı ve Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (*SARS CoV*)'e olan benzerliğinden dolayı *SARS-CoV-2* olarak isimlendirildi. Yürütülen araştırmalar sonrası virüsün taşınmasında doğal konak olarak en olası canlı ilk aşamada yarasalar olarak düşünülse bile son dönemde yapılan çalışmalar sonrası hala SARS-COV-2 nin doğrudan yarasalardan mı ya da başka bir ara konaktan mı bulaştığı kesin olarak belli değildir (2). Yapılan araştırmalar sonrası ilk saptanan vakaların bir kısmının Wuhan'da bulunan yerel deniz ürünleri toptan satış pazarında çalışıyor veya bu pazarda yaşıyor olduğu ancak bir kısmının ise pazar ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (3).

5 Ekim 2021 tarihinde saptanan dünya genelinde total COVID-19 vaka sayısı 235 175 106, ölüm sayısı 4 806 841 olarak bildirilmiş; uygulanan total aşı dozu ise 2 Ekim 2021 itibarıyla 6 188 903 420 olarak belirtilmiştir (4).

Akut pankreatit Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışlarda 3. en sık nedendir ve etyolojisinde bir çok neden olan; morbiditesi ve potansiyel mortalitesi olan heterojen bir hastalıktır (5). Genetik, epigenetik, metabolik ve çevresel faktörlerin çeşitli kombinasyonları, normal olarak pankreas fonksiyonunu düzenleyen ve sürdüren fizyolojik sistemde inflamasyonu başlatmak ve devam ettirmek için bir araya gelmektedir (6). Bu sebeplere bağlı olarak dünya çapında akut pankreatit, birçok gastroenteroloji kliniği için ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle bir çok kılavuzda akut pankreatit yönetimi ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (7,8). Akut pankreatit heterojenitesinde sadece hasta kaynaklı sebepler bulunmayıp, bölgeden

bölgeye insidans değişimi, etyolojilerdeki farklılıklar, skorlama sistemleri, tedavi yönetimleri ve hastaya yaklaşım da yer almaktadır (5).

Akut pankreatit vakalarının çoğunluğu kendini sınırlandırırsa da hastaların %15' ine yakınında daha ciddi seyreden durumlar gelişebilir. Akut pankreatitte mortalite hastalığın başlangıcından itibaren takip eden ilk iki haftalık dönemde sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve multiple organ yetmezliğinden kaynaklanırken; sonraki haftalarda daha çok sepsis ve komplikasyonlarından kaynaklanır (9).

Akut pankreatit etiyolojisinde büyük ölçüde safra yollarında yerleşen safra taşları ve alkolün kronik olarak kötüye kullanımı yer alır. Obezite, hipertrigliseridemi, genetik mutasyonlar, sigara içimi, toksik ilaçlar, hiperkalsemi ve geçirilmiş enfeksiyonlar gibi bir çok durum diğer akut pankreatit nedenleri arasında yer alır (6).

Son dönemde gelişen COVID-19 pandemisi sonrası yapılan çalışmalarda SARS-COV-2 nin de akut pankreatit etiyolojisinde yer alabileceği, virüsün potansiyel hedefleri arasında pankreas hücrelerinin de yer alabileceği görülmüştür (10,11). COVID-19 saptanan, daha önce DM tanısı bulunmayan bazı hastalarda akut hiperglisemi ve geçici DM vakaları saptanmış ve bunun SARS-COV-2 virüsünün pankreas hücrelerini etkilemesi ve burada hasar oluşturması sonucu olabileceği düşünülmüştür (3).

Damlacık yolu ile bulaşan SARS-COV-2 virüsünden korunmanın en iyi yolu solunum ve temas izolasyonu olup, enfekte hastalar ile minimal temas COVID-19 pandemisinin yönetiminde önemli yere sahiptir. Akut pankreatit hastalığında ise hasta mortalite ve morbiditeesinde azalma sağlamanın önemli yöntemlerinden biri ise yakın takip ve tedavi uygulanmasıdır.

Çalışmamızda Sivas ili merkez bölgesinde COVID-19 olduğu saptanan hastalarda amilaz-lipaz kan değerlerinin değerlendirilmesi yapılacaktır. Çalışmamız sonucunda akut pankreatit tanısı düşünülen hastalarda hastalığın gelişiminde SARS-COV-2 ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etiyolojideki yerinin saptanması hedeflenmektedir. Çalışmamızın sonucunda SARS-COV-2 virüsü ve/veya COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların akut pankreatit ile ilişkili saptanması durumunda ilaçların kesilmesi ya da değiştirilmesi toksik etkenin ortadan kaldırılması anlamına

gelecek ve hastalığa yakalananlarda akut pankreatit açısından dikkatli olunması; erken dönemde tedavi başlanması ve önlem alınması pankreas inflamasyonunun düzelmesini hızlandıracak, hastane yatış süresi kısılacak, akut pankreatite bağlı mortalite ve morbidite azalacaktır. Ayrıca sağlık çalışanlarının hasta ile temas süresi kısalmış olacak, hastane yatışının kısılması ile sağlık sisteminin üzerindeki yük azalmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS VE AKUT PANKREATİT

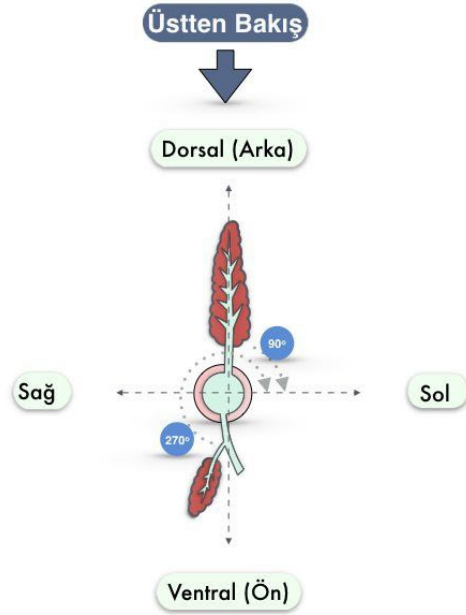
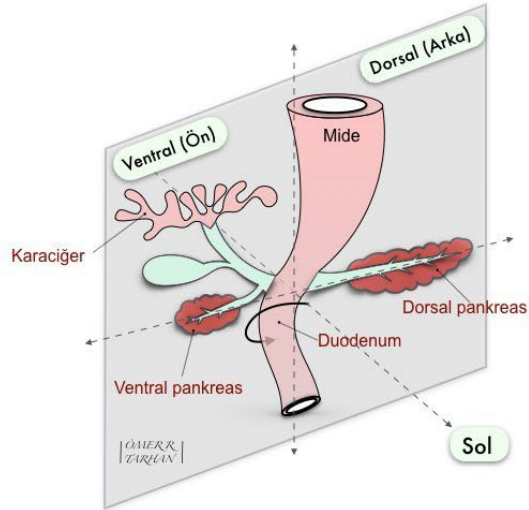
2.1.1. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Pankreasın gelişiminin başladığı ilk yapı olan ön bağırsak(foregut) ilk zamanlar sadece düz bir boru yapısındadır. Ön bağırsağın ön ve arkasında oluşan iki tomurcuktan ventral ve dorsal pankreas gelişir. Bu durum yaklaşık olarak gebeliğin 4. haftasına denk gelmektedir. Daha sonra uzayarak C şeklini alan ön bağırsak önden sağ tarafa doğru dönecek ve duodenumun temellerini oluşturacaktır. Sonrasında tomurculardan öndeki duodenumun sağına 270 derecelik bir dönüş, arkadaki ise yine sağa doğru 90 derecelik bir dönüş yaparak birleşirler (12).

Böylece ventral tomurcuk(öndeki tomurcuk) pankreasın unsinat prosesini ve baş bölümünün alt kısmını oluştururken; dorsal tomurcuktan(arkadaki tomurcuk) geri kalan kısım olan pankreas başının üst kısmı, boyun, gövde ve kuyruk kısmını oluşturur (12).

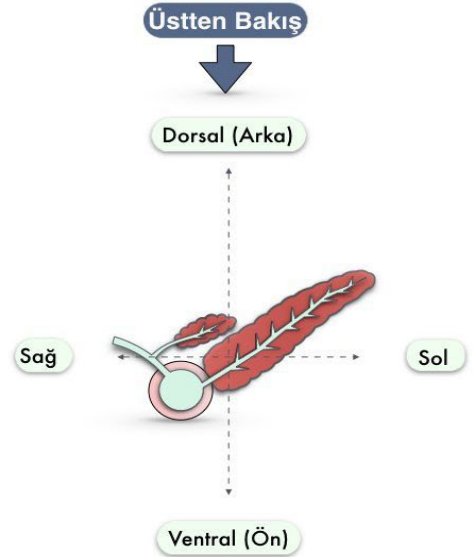
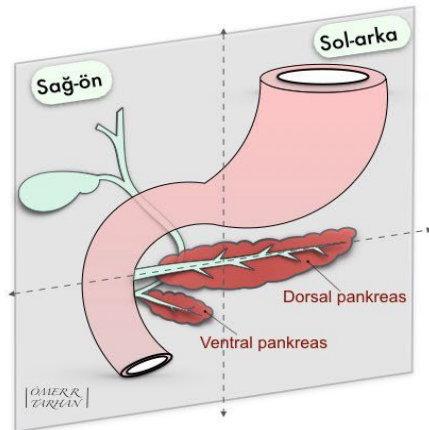
Pankreas Embriyolojisi

- Dorsal ve ventral pankreas



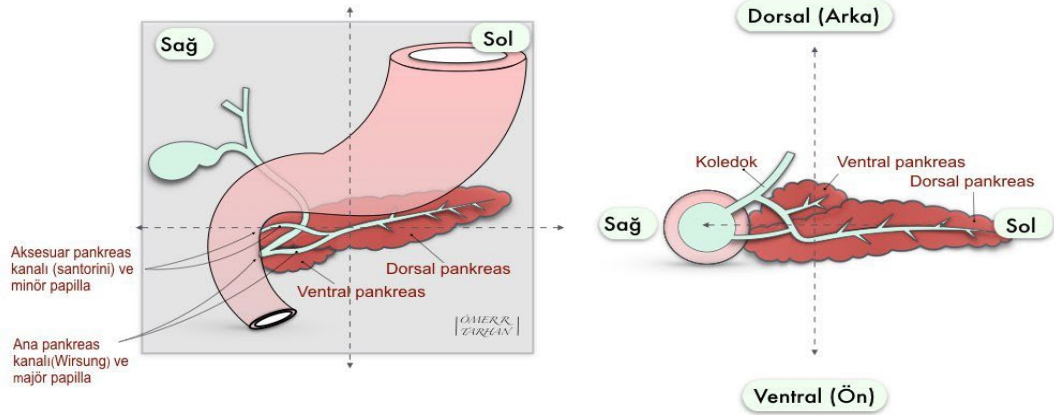
Pankreas Embriyolojisi

- Dorsal & ventral pankreas ve duodenum rotasyonunu tamamlamış

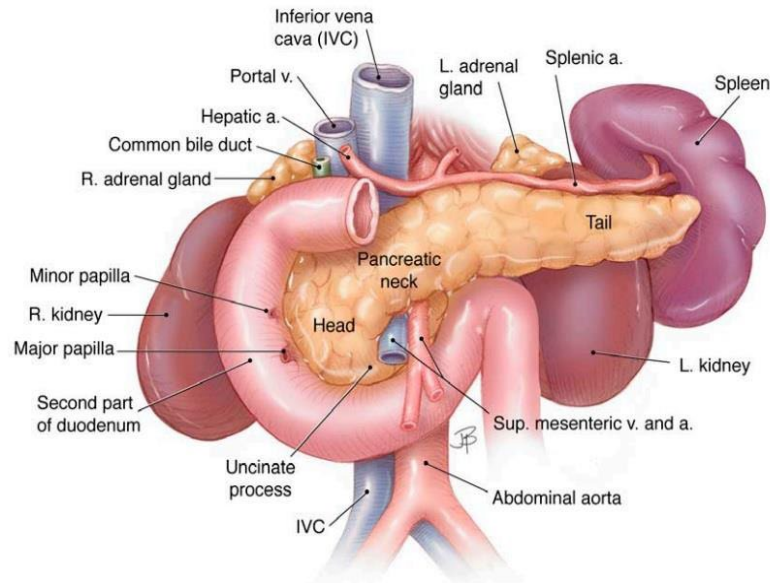


Pankreas Embriyolojisi

- Dorsal ve ventral pankreasın füzyonu ve safra ve pankreas kanallarının birleşmesi



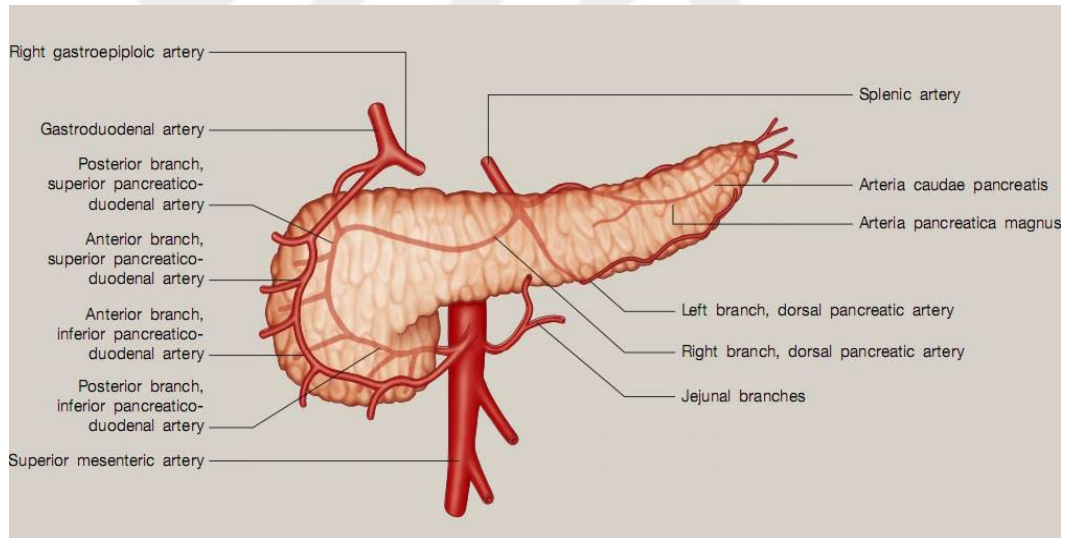
Pankreas anatomik olarak batin üst bölgesinde retroperitoneal bölgede yerleşen, komşuluğunda mide, duodenum, kolon ve dalak olan bir organdır. Posteriorunda L2 vertebra bulunur. Ağırlığı yaklaşık 100-150 gram, uzunluğu ise 15-25 cm kadardır. Anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olarak adlandıran bölümlere ayrılır (14).



Wirsung kanalı olarak adlandırılan pankreas ana kanalı genellikle soldan sağa doğru seyrederek ve kuyruk kısmından baş kısmına doğru yerleşmiştir. Baş kısmına geldiğinde genelde safra ana kanalı ile birleşerek duodenumda yer alan ampulla vateriye açılır. Bazen ise ayrı ayrı buraya açılırlar.

Bazı zamanlar pankreasta aksesuar bir kanal olarak Santorini adı verilen ikinci bir kanal bulunur. Bu kanal ampulla vaterinin bir miktar proksimal bölgesinden duodenuma açılacağı gibi ana kanal ile birleşerek de açılabilir (15).

Pankreasın büyük kısmının kanlanması süperior ve inferior pankreatikoduodenal arterin ön ve arka dallarından gerçekleşir. Süperior pankreatikoduodenal arterin kökeni çölyak trunkus iken inferior pankreatikoduodenal arter süperior mezenterik arter kökenlidir. İki arter de pankreas baş kısmında yoğun anastomoz yapmaktadır. Bunun yanında kuyruk bölgesi ve gövdenin bir kısmı yine çölyak trunkustan köken alan splenik arterden de beslenmektedir (16).



Pankreasın venöz drenaj sistemi ise superior pankreatikoduodenal ven ile inferior pankreatikoduodenal vene olmakta, oradan da portal sisteme katılmaktadır. Kuyruk ile gövdenin lenfatik drenajı pankreatikosplenik lenf nodları ile olurken baş ve gövdenin bir kısmının drenajı ise çölyak lenf nodları ile olmaktadır.

Pankreasın uyarımında yer alan parasempatik lifler nervus vagus(10. kranial sinir) ile gelirken sempatik lifler ise spinal kordda yer alan Th5-Th10 bölümlerinden köken alıp çölyak ganglion eşliğinde pankreasa ulaşır (17,18).

2.1.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas fizyolojik olarak temelde 2 bölümden oluşmaktadır. 1. bölümü sindirim enzimlerinin sentezinden ve içerik olarak bikarbonat ağırlıklı pankreas sıvısının sentezinden sorumlu olan ekzokrin doku (asiner hücreler) bölümüdür. 2. bölüm ise metabolizma üzerinde etkili olan hormonların üretiminden sorumlu olan endokrin dokudan (Langerhans adacıkları) oluşmaktadır. Bu özelliği nedeniyle pankreas 2 ayrı organ gibi işlev görmektedir (19).

Bikarbonattan zengin pankreas sıvısının temellerini asiner hücrelerden salınan bol miktarda enzim içeren sıvı ile duktal hücrelerden salgılanan alkali sıvı oluşturmaktadır. Pankreas sıvısı pankreas kanalından geçerek duodenuma ampulla vateri üzerinden dökülür. Duodenuma dökülen sıvının içeriğinde Na, K, Mg, Cl, Ca ve yüksek oranda HCO_3 bulunur. Yüksek HCO_3 oranı sıvının alkali yapıda olmasını sağlar. Asidik mide sıvısı ile duodenuma geçen kimüs bağırsak duvarındaki düz kaslarda kasılmaya neden olur. Pankreas tarafından duodenuma salgılanan alkalik pankreas sıvısı ve safra, asidik yapıdaki kimüsün nötralize olmasını sağlar. Bu sayede nötral ya da hafif alkalik ortamda aktif olabilen pankreas enzimlerinin çalışması için uygun bir ortam sağlanmış olur.

Pankreas enzimleri asiner hücrelerden salgılanırken inaktif prekürsörler şeklindedir. Duodenuma kadar tripsin, kimotripsin, karboksiptidaz, elastaz ve fosfolipaz A enzimlerinin inaktif yapılarını korumaları pankreasın otosindiriminin önüne geçilmesini sağlar. Duodenum ve devamındaki epitel hücrelerinde yer alan enterokinaz; tripsinojenin tripsine dönüşümünü sağlayarak enzimlerin aktifleştiği yolağı başlatmış olur (20).

Pankreasın diğer bir bölümü olan endokrin bezler total bez dokusunun %1-2 kadarını oluşturan Langerhans adacıklarında bulunmaktadır. Endokrin hücre

grupları asiner hücre ve kanalcıkların etrafında dağınık şekilde bulunmaktadır. Langerhans adacıkları 4 farklı temel hücre tipinden oluşur. Kandaki glukoz ve lipit düzey ve metabolizmasından sorumlu insülin hormonu salgılayan Beta hücreleri ilk temel hücre tipidir ve adacık hücre grubunun %70'ini oluşturur. Aynı zamanda adacığın merkezinde yerleşim gösterir. 2. temel hücre grubu Alfa hücreleridir ve glukagon üretiminden sorumlu bu hücre grubu adacıkta %15 oranında yer alırlar. Diğer temel hücre gruplarından somatostatin salgılayan Delta hücreleri %10 yer kaplar iken kalan adacık dokusunu Pankreatik Polipeptid (PP) üreten PP hücreleri oluşturur (21).

Pankreasın farklı yerlerinde, adacık hücrelerindeki hücre gruplarının oranlarında da değişiklik mevcuttur. Unsinat proste PP hücreleri fazla, Alfa hücreleri azdır. Gövde ve kuyrukta ise tersi bir durum olup Alfa hücreleri fazla, PP hücreleri azdır. Beta ve Delta hücreleri tüm pankreas dokusunda homojen dağılım göstermektedir. Bunun önemi ise şudur; örneğin Whipple ameliyatında (pankreatikoduodenektomi) PP hücrelerinin %95 i çıkarılmış olur ve diyabet gelişimine yatkınlık oluşturur (21).

İnsülin metabolizma üzerinde anabolizan etkiye sahip bir hormondur. Kana salgılandığında hücre içine glukoz girişini artırır, hücre içerisinde protein sentezinde artışa neden olur. Lipoliz ve glukojenoliz üzerinde ise inhibitör etkiye sahiptir. Glukagon ise insülin ile zıt etkilere sahiptir. Kan şekerinin düştüğü durumlarda karaciğerden glukoneogenezi arttırırken lipoliz ve glukojenolizi de hızlandırır (22).

Pankreatik polipeptid PP hücrelerinden sentezlenen bir aminoasid peptittir. Oral alınan proteinler, hipoglisemi ve vagal kolinerjik uyarılar pankreatik polipeptit salgılanmasını uyarır. Salgılanan pankreatik polipeptit ekzokrin pankreas salgılarını inhibe eder (21).

2.1.3. AKUT PANKREATİT

2.1.3.1. AKUT PANKREATİTİN TARİHÇESİ

Pankreas ilk olarak bir Yunan anatomist ve cerrah olan Herophilus (MÖ 335-280) tarafından tanımlanmıştır (23). Birkaç yüz yıl sonra, başka bir Yunan anatomist olan Rufus of Efes pankreasa adını vermiştir. Etimolojik olarak, "pankreas" terimi Yunanca pan (bütün) ve kreas (et) kelimelerinin modern bir Latince uyarlamasıdır ve orijinalinde tatlı ekmek anlamına gelmektedir (24). Andreas Vesalius (1513-1564) pankreasın batın içerisindeki yerini tanımlamış ve pankreası glandülöz bir organ olarak tariflemiştir. Daha sonrasında 1642 yılında Virsung kendi adını verdiği ana pankreas kanalını tanımlamıştır. 1724'te ise Santorini de kendi adını taşıyan aksesuar kanalı tariflemiş; Vater ise bu iki kanalın duodenuma açılma yerini göstermiştir (25).

1889'da Reginal Fitz (1843-1913) bazı otopsi yaptığı hastalarda pankreasta inflamasyon ve nekroz olduğunu belirlemiştir. Bundan 7 yıl sonra Chiari 1896 'da pankreastaki bu durumun otosindirime sekonder olarak geliştiğini göstermiştir. Moynihan ise 1925'te akut pankreatit durumunun ciddiyetini 'batın içindeki organların en korkunç hali' olarak tanımlamıştır (26).

1910'lu yılların ortasında Cullen ve Grey-Turner pankreatitin hemorajik formunda umbilikus etrafında ve flanklarda mavi mor renk değişikliği olduğunu belirlemişlerdir. 1929'da ise Robert Elman pankreasın inflamasyonunda kanda amilaz ve lipaz serum değerlerinin yükseldiğini saptamıştır.

Pankreatit sınıflaması ise ilk kez 1963'te Marsilya Kongresi'nde yapılmıştır. Daha sonra 1992'de Atlanta Kongresi'nde tekrar sınıflama yapılmış olup 2012'de bu Atlanta sınıflaması revize edilmiştir.

Prognoz belirleme amaçlı ilk kullanılan kriterler 1974 'te Ranson tarafından belirlenmiştir. Daha sonra 1983'te SAPS (Simplified Acute Physiology Score), 1985'te ise radyolojik değerlendirmeyi de içeren Balthazar skorlamaları ortaya çıkmıştır. 2008 'de BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) skorlaması ve 2009 'da HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) geliştirilerek güncel olarak kullanılmaya devam edilmektedir (27).

2.1.3.2. AKUT PANKREATİT TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Akut pankreatit; çeşitli sebeplere bağlı pankreas asiner dokusunun hasarlanması ve oluşan inflamasyona bağlı karın ağrısı ve kanda pankreas enzim seviyelerinin yükselmesiyle karakterize bir hastalık tablosudur (28).

Akut pankreatit yıllık insidansı her yüzbin kişi için 13 ile 45 arasında değişmektedir. Akut pankreatitin görülme oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Etiyolojide en sık etmen safra taşıdır. Alkole bağlı pankreatit daha sık orta yaş erkeklerde görülür iken safra taşı ilişkili pankreatit her iki cinsiyette ve özellikle 60 yaş üstü kadınlarda daha sık görülür (29).

Akut pankreatitte gelişen komplikasyonlar göz önüne alındığında önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olup; hafif ya da ciddi akut pankreatit olmasına göre mortalite %1 ile %20 arasında değişmektedir (28)

2.1.3.3. PATOGENEZ

AP gelişmesinde temel patogeneze herhangi bir tetikleyici sebeplerle inaktif olarak depolanan enzimlerin asiner hücrelerde aktif hale gelmesi, lökosit kemoatraksiyonu, sitokinlerin salınımı, oksidatif stres ve mikrosirkülasyon hasarı sonucu ortaya çıkan normalden fazla ortaya çıkan inflamasyon durumudur (30).

Akut pankreatit durumunda pankreasta bulunan asiner hücrelerde proenzim içeren granüllerin birikmesi ve hücrelerde oluşan hasar sonucunda lizozomal Katepsin-B tripsinojeni tripsine dönüştürür. Bu durumun sonunda proteolitik enzimlerin aktifleşme süreci başlamış olur.

Asiner hücrelerden pankreas bez parankimine aktif hale gelmiş enzimlerin çıkışı ve biriken tripsinin ortamdan yeterince uzaklaştırılamaması pankreasta inflamasyona ve otosindirim sürecinin başlamasına neden olur.

Akut pankreatit gelişimi sırasında İnterlökin-1(IL-1), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve trombosit aktive edici faktörü (PAF) içeren sitokinler

ortama salınır. Sonrasında lökosit ve makrofajların migrasyonu ile hepatik akut faz reaktanlarının salınmasıyla sistemik yanıt başlatılmış olur (29,31).

2.1.3.4. ETYOLOJİSİ

Akut pankreatitin etiyolojisinde enfeksiyonlar, ilaç ve madde kullanımı, metabolik bozukluklar ile otoimmün ve anatomik anormallikler gibi bir çok farklı sebep bulunmakla beraber olgularının % 70-75 'ine safra taşları ve alkol esas etyolojik nedendir (32)

Tablo 35. AP 'nin Sık Görülen Sebepleri

Toksik-metabolik
Alkol
Sigara
Hiperkalsemi (toplam kalsiyum seviyeleri >12,0 mg/dL veya 3 mmol/L)
Hipertrigliseridemi
Hipertrigliseridemik risk (Açlık >300 mg/dL; aç olmayan >500 mg/dL)
Hipertrigliseridemik akut pankreatit öyküsü olması
İlaçlar
Metabolik
Diabetes Mellitus
İdiyopatik
Erken başlangıçlı (<35 yaş)
Geç başlangıçlı (>35 yaş)
Genetik- Herediter Nedenler
Enfeksiyonlar
Kızamık
Viral hepatitler
Sitomegalovirüs
Koksaki B virüs
Ascaris
Mycoplasma pneumoniae
Radyasyon
Obstrüktif
Pankreas divisium
Ampuller stenoz
Ana kanal pankreas taşları
Yaygın pankreas kalsifikasyonları
Ana pankreas kanalı darlıkları
Kanal tıkanıklığına neden olan lokalize kitle
Biliyer pankreatit
ERCP sonrası
Travmatik-Cerrahi

2.1.3.4.1. SAFRA TAŞLARI

Akut pankreatitin ülkemizde en sık nedeni olan safra taşları vakaların %30-70'inden sorumludur. Bilier kaynaklı pankreatitin morbiditesi %30-40, mortalitesi ise %8-10 aralığında görülmektedir.

Bilier pankreatit kadınlarda daha ileri yaşlarda saptanmaktadır. Erkek hastalarda ise bilier pankreatit kadınlara oranla daha komplike ve mortal seyretmektedir. Safra kesesinde bulunan ve 5 mm'den daha küçük boyutlara sahip olan taşlar daha büyük taşlara göre daha sık bilier pankreatit gelişimine neden olmaktadır (33,34). Bilier pankreatit gelişme insidansı safra taşı tanısı olan hastalarda %4-8 arasındadır (35).

Safra kesesinden düşen ve pankreas kanalında tıkanıklığa neden olan taşlar asiner doku ve duktal pankreas kanalında hasar ve inflamasyon oluşturur. Oluşan bu durum tripsinojen aktivasyonuna ve sonrasında otosindirimin başlamasına neden olur. Ortaya çıkan sitotoksinler kapiller geçirgenlik artışına ve hücrel toksisiteye sekonder nekroza yol açar. Oluşan hipoksi ve dolaşımda oluşan bozulma organ yetmezliğine neden olur (36).

2.1.3.4.2. ALKOL

Alkol kullanımı akut pankreatit etiyolojisinde 2. en sık sebep olarak yer almaktadır ve sıklık sıralamasında safra taşlarından sonra yer almaktadır. Yüksek miktarda alkol alan kişilerin %5'inde akut pankreatit saptanmıştır (37). Yüksek miktarda alkol alımının akut ve kronik pankreatitte etkisi klinik olarak ortaya konmuştur. Düşük veya orta düzeyde (<50 gr/gün) alkol kullanımının da akut pankreatitin kronik pankreatite ilerlemesinde ve tekrarlayan ataklar oluşma riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Alkol ilişkili pankreatit öyküsü olan; pankreatit sonrası alkol kullanımını azaltan kişilerde nüksün daha az olduğu görülmüştür (38,39).

Alkol pankreas dokusundaki hücreler tarafından metabolize edilir ve bunun sonucunda oksidatif ürünlerin ön planda olduğu birçok metabolit ve yan ürün oluşur.

Oluşan ürünler nedeniyle oluşan hücre içi değişiklikler sonrası lizozom içerisinde bulunan sindirim enzimleri erken aktive olur ve pankreas inflamasyonu ve otosindirimine neden olur. Oluşan nekroze dokuda artan transkripsiyon faktörlerinin etkisi sonucu sitokin fırtınası ortaya çıkar. Oluşan stokin fırtınası ve hücre içi kalsiyum seviye artışı mitokondiyal depolarizasyonu ve hücre ölümünü hızlandırır. Alkolün kronik kullanımında ise bu oluşun sürecin tekrarlaması dokuda fibrozise neden olur. Oluşan fibrozis kronik pankreatit için zemin hazırlar (40).

2.1.3.4.3. İLAÇLAR

İlaçlar akut pankreatit nedenleri arasında ancak %5 kadar yer tutmaktadır. Ancak akut pankreatitte neden olarak gösterilen birçok ilaç bulunmaktadır. Özellikle azatiyoprin, 6-merkaptopürin, didanosin, valproik asit, anjiyotensin dönüştürücü-enzim inhibitörleri ve mesalamine neden olarak en sık saptanan ilaçlardır. İlaça bağlı akut pankreatitler genelde hafif seyirli gelişmekte ve ilacın oradan kalkması genelde pankreatitin hızlı bir şekilde düzelmesine olanak vermektedir (41).

Tablo 36. Akut Pankreatit İlişkili İlaçlar (42)

Pankreatitle Açıkça İlişkilendirilenler	Zayıf İlişkili Olanlar	Kuşkulu Olanlar
Azatiopürin	Sulfasalazin	Asetaminofen
6- Merkaptopürin	Kaptopril	Siklosporin
Trimetoprim-sulfametoksazol	Alfa-interferon	Sitarabin
Pentamidin	Östrojenler	Eritromisin
Didanosin	Aminosalisilik asid	Roksitromisin
Asparajinaz	Kortikosteroidler	Ketoprofen
Metil-dopa	Kortikotropin	Metolazon
	Asetaminofen	Oktreotid
	Sulindak	
	Tetrasiklin	
	Metronidazol	
	Tiyazid diüretikleri	
	Furosemid	
	İsotretinoin	
	Valproik asit	

2.1.3.4.4. ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyonların akut pankreatit etkenleri arasındaki insidansı tam olarak bilinmemekle beraber tahmini %1-2 arasında olduğu düşünülmektedir. Bu oranın net olmamasında idiopatik pankreatitlerin nedenleri arasında viral enfeksiyonların sık bulunması ancak bu etkenlerin izole edilememesi yer almaktadır. Etken olarak kabul edilen en sık mikroorganizmalar; Mumps virüsü, Koksaki B virüs, hepatit virüsleri, sitomegalovirüs (CMV), varicella-zoster virüs (VZV), herpes simplex virüs (HSV) ve human immunodeficiency virus (HIV), mycoplasma, salmonella, leptospira, legionella, Aspergillus gibi mantarlar ve Toxoplasma gibi parazitlerdir (43).

2.1.3.4.5. HİPERTRİGLİSERİDEMI

Hipertrigliseridemi akut pankreatit hastalarında %2 ile %4 arasında etyoloji olarak saptanmıştır. Genellikle akut pankreatit ile ilişkilendirilen trigliserid düzeyi 1000'in üzerindedir. Ancak bazı hastalarda daha düşük değerlerde de akut pankreatit geliştiği görülmüştür. Yüksek trigliserid değerlerinde oluşan pankreatik lipaz aşırı aktivasyonu pankreas dokusunda bulunan hücrelerde hasara ve hipoksiye neden olabilmektedir (44).

Diğer akut pankreatit tablolarından farklı olarak hipertrigliseridemi nedenli akut pankreatit hastalarında bakılan kan amilaz değerleri normal olarak saptanabilmektedir. Bunun nedeni laboratuvar ölçümünde lipitler ile etkileşim gerçekleşmesidir (45).

2.1.3.4.6. ERCP SONRASI GELİŞEN AKUT PANKREATİT

Akut pankreatitin en sık nedenlerinden biri olan safra yollarında obstrüksiyonu ortadan kaldırmak amaçlı yapılan ERCP işleminin en sık görülen komplikasyonu pankreatittir. İşlem yapılan hastaların %3 ünde ERCP'ye sekonder akut pankreatit

görülmektedir. Post ERCP pankreatitlerin büyük çoğunluğu hafif seyretmektedir. ERCP işleminin uzun sürmesi, işlem sırasında pankreas ana kanalına girişim sayısının artması, safra yollarındaki obstrüksiyonun tamamen ortadan kaldırılamaması gibi durumlar post ERCP pankreatit gelişme riskini arttırmaktadır.

Yapılan birtakım çalışmalar sonucunda; ERCP işlemi öncesi profilaktik olarak rektal indometazin ya da rektal diklofenak uygulanmasının post ERCP pankreatit gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. İşlem öncesi profilaktik somatostatin ve okreotid uygulanması ise önerilmemektedir. Diğer bir post ERCP pankreatit riskini azaltan yöntem ise işleme sekonder pankreatit gelişme riski yüksek olan hastalarda pankreatik kanala stent takılmasıdır (46).

2.1.3.4.7. HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi akut pankreatit gelişiminde nadiren etiyolojide yer almaktadır. Total akut pankreatit hastalarının %4-5 kadarında etiyolojide yer alır. Nadiren hiperparatiroidizmlili hastalarda da pankreatit geliştiği görülmüştür.

Yüksek kalsiyum seviyesi asiner hücreleri etkileyerek tripsinojenin aktifleşmesini sağlar ve oluşan inflamasyon pankreatit gelişimine neden olur (47).

2.1.3.4.8. HEREDİTER NEDENLER

Akut pankreatit gelişiminde genetik nedenler diğer nedenlere göre çok nadir görülmektedir. Pankreatit gelişiminde şuan için önemi bilinen 3 gen vardır: tripsinojen geni proteaz serin 1 (PRSS1), serin proteaz inhibitörü kazal tip 1 (SPINK1) ve kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici gen (CFTR) (47).

2.1.3.4.9. ABDOMİNAL CERRAHİ/TRAVMA

Pankreas retroperitoneal bir organ olmasından dolayı künt batın travmalarında akut pankreatit gelişimi nadirdir. Batın içi perforasyon durumlarında %8-10 civarında akut pankreatit görülebilir. Batın cerrahileri ise pankreas inflamasyonu olmadan da amilaz ve lipaz yüksekliği yapabilmektedir (48).

2.1.3.5. TANI VE KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Akut pankreatit tanısı birçok kriterin değerlendirilmesi sonucu konmaktadır. Hastadan alınan anamnez, hastanın tanımladığı semptomlar, fizik muayenede saptanan bulgular, laboratuvarda bakılan kan tetkik sonuçları ve abdominal görüntüleme bulguları toplu bir şekilde incelenir ve akut pankreatit açısından değerlendirilir. Akut pankreatit tanısı için; tipik batın muayenesi, normal laboratuvar sınırından en az 3 ile 4 kat daha yüksek kan amilaz-lipaz değeri ve batın görüntülemesinde akut pankreatit ile uyumlu görüntü kriterlerinden en az ikisinin saptanması gerekmektedir (49).

Akut pankreatit hastalarında en sık görülen karın ağrısı şekli; epigastrik bölgeden başlayıp sırta doğru yayılan, ilk 24 saat şiddeti oldukça fazla hissedilen ve beraberinde bulantı ve/veya kusma eşlik eden ağrıdır. Yapılan fizik muayene bulguları hastalığın şiddetine göre yer yer farklılık gösterebilir. Ciddi akut pankreatit durumunda defans, rebound ve şok tablosu görülebilmektedir. İkterik cilt ve bilirubin yüksekliği koledok taşı ve benzeri lümeni içten tıkayan nedenlere bağlı olarak ya da pankreasta gelişen ödem sonrası safra kanalı ya da ana koledok kanalına dıştan bası nedeni ile görülebilmektedir (49,50).

Mortalitesi daha yüksek olan hemorajik pankreatitte görülen göbek çevresine yayılım gösteren retroperitoneal hemorajik sıvıya ‘Cullen’ belirtisi ismi verilir. Flank bölgesine yayılana ise ‘Grey-Turner’ belirtisi ismi verilmektedir.

Akut pankreatit ayırıcı tanısında kolesistit, safra yolu taşları ve koledok kanalı iltihabı, mezenter iskemi, aort diseksiyonu gibi bir çok durum göz önünde tutulmalıdır (51).

2.1.3.6. LABORATUAR

Akut pankreatit ön tanısı ile değerlendirilen hastada tanıya ulaşmak için kan amilaz-lipaz değerlerinin yanı sıra tam kan sayımı, total biyokimya ve CRP benzeri inflamatuvar markerları değerlendirmek gerekmektedir. Gomez ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada akut pankreatit saptanan hastalarda kan lipaz değer yüksekliğinin sensitivitesi %96,6 spesifitesi %99,4 iken kan amilaz değer yüksekliğinin sensitivitesi %78,6 ve spesifitesi %99,1 olarak bulunmuştur. Kan amilaz değeri spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi düşük bir marker olarak göze çarpmaktadır. Çünkü kolesistit, abdomen içerisindeki organlarda gelişen iskemilerde, abdominal travmada ve peptik ülser gibi birçok durumda kan amilaz değer yüksekliği saptanabilmektedir. Akut pankreatit atağı sonrası kan amilaz değeri birkaç saat içerisinde yükselir ve genelde 3 ile 5 gün içerisinde normal değerlere geriler. Kan lipaz değeri ise lipazın yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeni ile daha uzun süre yüksek olarak saptanabilmektedir. Lipaz yüksekliği özellikle alkol ilişkili akut pankreatit ve hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gibi amilazın yükselmeyebildiği durumlarda çok daha önem kazanmaktadır (49,52,53).

Akut pankreatit ile gelen hastalarda hastalık şiddeti ile kan amilaz-lipaz değer yüksekliği arasında kolerasyon yoktur. Ancak değer yüksekliğinin miktarından bağımsız olarak 1 haftadan uzun süre yükseklik görülmesi akut pankreatitte persistan inflamasyon, psödokist oluşumu ya da pankreas ana kanalında tıkanıklık olabileceği açısından hekimlere uyarıcı olmalıdır (50).

Akut pankreatitte amilaz-lipaz dışında CRP, lökosit yüksekliği, hematokrit artışı, hipoakalsemi, hiper/hipoglisemi ve elektrolit değişiklikleri de görülebilmektedir. CRP kan değerinin ciddi yüksekliği ağır pankreatit ile ilişkili olabilmektedir.

2.1.3.7. GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme akut pankreatitte önemli bir yer taşımaktadır. Tanının kesinleştirilmesinde, etyolojiyi saptamada ve olası komplikasyonları değerlendirmede

önemli bir yeri bulunmaktadır. Görüntüleme olarak önce non-invaziv yöntemlerin tercih edilmesi önerilmektedir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ve endoskopik kolanjiopankreatografi sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

2.1.3.7.1. ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi (USG), akut pankreatit hastalarında non-invaziv oluşu, kolay ve ucuz ulaşılabilirliği, hastaya zararı olmadan tekrarlanabilir oluşu gibi birçok nedenle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak bu gibi avantajlarının yanında hafif pankreatit vakalarında USG görüntüsünün normal olması, ilk 48 saatte gelişen paralitik ileusa bağlı gaz birikimi nedeniyle pankreasın görüntülenememesi gibi dezavantajlara da sahiptir. Akut pankreatit hastalarında USG’de pankreasta ödem, parankimde ekojenitede azalma, pankreas etrafında sıvı ve psödokist görülebilmektedir. USG görüntülenmesinde pankreasın ödematöz ya da nekrotizan olup olmadığının ayrımı ise her zaman yapılamamaktadır (54).

2.1.3.7.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Kontrast eşliğinde çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) akut pankreatit tanısında ve akut pankreatit hastalarının değerlendirilmesinde altın standart olarak görülmektedir. Kontrastlı BT’nin bir avantajı da hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı olmasıdır. Kontraendike bir durum yok ise şiddetli akut pankreatit kliniği taşıyan, sepsis bulguları olup laboratuvar değerlerinde akut pankreatit düşündürecek bulguları olan her hastanın BT çekilmesi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. BT çekilmesi için en uygun dönem ise pankreatit belirtilerinin başladığı ilk 72 saatlik dönemdir.

BT’de saptanan bulgular akut pankreatitte gelişen inflamasyonun şiddeti ve semptomların başlangıcından BT çekilmesine kadar geçen süre ile yakın ilişkilidir. Semptom başlangıcından ilk 48 saate kadar geçen dönemde BT bulgusu

saptanamayabilir. Özellikle 48 saatlik dönem sonrasında 72 saate kadar çekilen BT de nekroz alanlarının görülmesi tanı ve tedavide önemli bir bulgu olarak saptanmaktadır. Ayrıca BT’de pankreasta ödemlenmeye bağlı genişleme, parankim dansitesinde azalma ve doku konturlarında düzensizleşme ile pankreas etrafında sıvı koleksiyonları da görülebilmektedir (54,55).

2.1.3.7.3. MANYETİK REZONANS

Manyetik rezonansın (MR) pankreatitte kullanım avantajı tetkikin radyasyon maruziyeti oluşturmaması ve erken dönem akut pankreatit bulgularını gösterebilmesidir. Aynı zamanda etiyojide en önemli yeri tutan safra yolları tıkanıklığını gösterebilmesi, pankreatik kanal hakkında bilgi vermesi ve psödokisti gösterebilmesi MR’ın kullanımını akut pankreatitte önemli kılmaktadır.

Abdomen MR görüntüsünde T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntülemelerde pankreas ödemi ve pankreas etrafındaki yağlı plan düzensizlikleri net olarak seçilebilmektedir. Daha ağır seyreden vakalarda pankreas etrafında toplanan sıvı T2 ağırlıklı sekanslarda daha net seçilebilmektedir. Pankreas dokusundaki nekroz abdomen MR’da da BT de olduğu erken dönemde görülebilmektedir (56,57).

2.1.3.7.4. ENDOSKOPİK USG

Endoskopik USG özellikle tekrarlayan akut pankreatit atakları geçiren hastalarda diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan safra kanal taşları ve pankreas maligniteleri gibi etmenleri saptamak amacı ile kullanılmaktadır. İşlem sırasında alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi fokal pankreatit ile pankreas malignitesi ayırımında kullanılabilir (58,59).

2.1.3.7.5. MANYETİK REZONANS KOLANJİOPANKREATOGRAFİ

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi(MRCP) özellikle akut pankreatit etiyolojisinde önemli yer sahibi olan bilier pankreatiti saptamakta önemli bir yere sahiptir. Non-invaziv bir yöntem olması, safra yollarını, koledok kanalını ve pankreatik kanalı aynı anda gösterebilmesi tetkikin önemli bir avantajıdır. MRCP aynı zamanda akut kolesistit ve kolanjit tanısında da önemli bir yere sahiptir (60).

2.1.3.7.6. ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografinin (ERCP) akut pankreatitteki yeri tanısaldan daha çok tedavide kullanılmasıdır. Koledokolitiazisin esas tedavi protokolünde yer alan ERCP aynı zamanda pankreas divisium, Oddi sfinkteri disfonksiyonu, pankreasın okkült tümörleri gibi akut pankreatit sebeplerinin tanısında ve tedavisinde kullanılmaktadır. Non-bilier sebepli akut pankreatit hastalarında işlemin zorluğu ve yan etkileri nedeni ile ERCP yapılması önerilmemektedir (61).

2.1.3.8. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRMASI

Akut pankreatitin 2012 yılında revize edilen Atlanta Sınıflandırma Sistemi'ne göre interstisyel ödematöz pankreatit ve nekrotizan pankreatit olmak üzere iki ana tipi vardır. İki tip arasındaki ana fark pankreas parankimi ve pankreas etrafındaki yağlı dokudaki nekrozdan kaynaklanmaktadır.

2.1.3.8.1. İNTERSTİSYEL ÖDEMATÖZ PANKREATİT

Akut pankreatit olan hastaların çoğunda gelişen inflamasyon nedeni ile ödem gelişir ve gelişen ödem pankreasta genişlemeye neden olur. Bu genişleme kontrast eşliğinde çekilen BT’de pankreas dokusunun homojen şekilde genişlemesi ve pankreas çevresindeki yağ içeren dokuda inflamatuvar değişiklikler şeklinde görülür. Hastaların bazısında ise pankreas etrafında sıvama tarzı sıvı da görülebilmektedir. İntertisyel ödematöz pankreatitte gelişen semptomlar genelde bir haftalık süre zarfında gerileme eğilimindedir (62).

2.1.3.8.2. NEKROTİZAN PANKREATİT

Nekrotizan pankreatit klinikte karşımıza 3 şekilde çıkmaktadır. Daha nadir karşılaştığımız tek başına parankim nekrozu ile giden tip, tek başına pankreas etrafında nekroz görülen tip ve en sık karşılaştığımız tip olan hem parankimin hem de pankreas etrafındaki dokunun nekroze olduğu tip. Sadece pankreas etrafındaki dokuda nekroz görülen tip her 5 hastanın birinde görünmekte ve diğer iki tipe göre daha iyi prognoz göstermektedir. En sık görülen hem parankim hem de pankreas etrafında nekroz görülen tip ise yaklaşık her 5 hastanın 4’ünde görünmektedir (63).

2.1.3.8.3. ENFEKTE PANKREAS NEKROZU

Nekrotizan pankreatitte nekroz alanından alınan aspirasyon kültüründe üreme olması durumuna enfekte pankreas nekrozu denmektedir. Nekroz mevcut olan pankreatit hastalarının üçte biri ile içte ikisi arasında görülmektedir. Çoğunlukla semptom başlangıcından 2 ile 3 hafta sonra gelişmektedir ve genelde kültürde multiple tipte mikrop üremektedir. Görüntülemelerde nekroze alanda gaz görünümü olması anlamlı kabul edilmektedir (64).

Akut pankreatitin nekrotizan tipinde mortalite yüzde 23 civarındadır. Pankreas dokusunda nekroz gelişmesi sonrası sekonder enfeksiyon ve mortal komplikasyon gelişme ihtimali ciddi oranda artmaktadır (49).

Atlanta Sınıflandırması hastalığı şiddetine göre 3 gruba ayırır; hafif, orta şiddetli, şiddetli. (Tablo 3)

Tablo 37. Revize Atlanta Sınıflandırması (62)

Hastalık Şiddeti	Bulgular
Hafif	Organ yetmezliği yok Lokal ya da sistemik komplikasyon yok
Orta şiddetli	Geçici (<48 saat) organ yetmezliği ya da Kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyon varlığı
Şiddetli	Kalıcı (> 48 saat) organ yetmezliği (Tek organ yetmezliği/Çoklu organ yetmezliği)

Akut pankreatit hastalarının büyük kısmı hafif seyirli olarak hastalığı geçirmektedir. Ancak her 5 hastadan birinde orta ya da şiddetli pankreatit görülebilmektedir (65).

2.1.3.9. AKUT PANKREATİT LOKAL KOMPLİKASYONLARI

Gerçekleştirilen ilk Atlanta Sempozyumu'nda (1992) ciddi akut pankreatit ve komplikasyonlarını tanımlayan bir konsensüs geliştirilmiştir. Katılımcı yazarlar şiddetli akut pankreatiti, “organ yetmezliği olan akut pankreatit ve / veya apse, psödokist veya nekroz gibi lokal komplikasyonlar” olarak tanımlamıştır (66).

2012 yılında revize edilen Atlanta Sınıflandırması'nda ise akut pankreatit komplikasyonları ‘akut peripankreatik sıvı koleksiyonu’, ‘pankreatik psödokist’, ‘akut nekrotik sıvı koleksiyonu’ ve ‘walled-off nekroz’ olarak tanımlamıştır (62). Pankreas absesi ve hemorajik pankreatit terimleri ise yeni sınıflandırmada kullanılmamıştır (67).

2.1.3.9.1. AKUT PERİPANKREATİK SIVI KOLEKSİYONU

Pankreas etrafında nekroz içermeyen interstisyel ödematöz pankreatitte pankreas etrafındaki dokuda oluşan sıvıyı tanımlamak için kullanılan tanımdır. Semptom başlangıcından itibaren ilk 4 hafta içindeki gelişen sıvı için geçerli olup psödokist özellikleri içermeyen sıvı alanlarını tanımlamaktadır.

2.1.3.9.2. PANKREATİK PSÖDOKİST

Pankreas dokusu dışında içerisinde bazen minimal nekroz bulunan, dış çevre sınırları belirgin duvarla çevrili sıvıyı tanımlamaktadır. Genellikle semptom başlangıcından 4 hafta sonra görülmektedir.

2.1.3.9.3. AKUT NEKROTİK KOLEKSİYON

Nekrotizan pankreatitte semptom başlangıcından sonraki ilk 4 hafta içerisinde gelişen pankreas doku parankiminde ya da pankreas etrafındaki dokuda gelişen nekroze dokuya eşlik eden sıvı oluşumudur.

2.1.3.9.4. WALLED-OFF NEKROZ

Nekrotizan pankreatit hastalarında 4 haftadan sonra pankreatik ya da pankreas etrafındaki nekroz alanının dışında oluşan olgun, çevresi belirgin inflamatuvar duvar oluşumunu tanımlar (67).

2.1.3.10. AKUT PANKREATİT SİSTEMİK KOMPLİKASYONLARI

Akut pankreatitin sistemik komplikasyonlarını daha çok oluşan pankreas dokusundan ve çevresinde oluşan inflamatuvar yanıtın sistemik cevaba dönmesi neden

olmaktadır. Oluşan yanıt sonucu hastanın daha önce sahip olduğu kronik hastalıkları alevlenebilmektedir. Oluşan yanıt akut pankreatitin şiddetine göre değişmektedir. Şiddetli akut pankreatitte çoklu organ yetmezlikleri görülebilmektedir. Tekli ya da çoklu organ yetmezliği gelişmesi mortaliteyi ciddi şekilde arttırmaktadır.

2.1.3.11. PROGNOZ VE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Akut pankreatit hastalarının erken dönemde hafif, orta ya da ciddi pankreatit olarak sınıflandırılması; hastanın daha yakın takibinin sağlanmasında ya da yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesinde önemlilik teşkil etmektedir. Sınıflandırma yapılırken hematokrit, BUN, kreatinin gibi renal fonksiyon testleri ve CRP gibi akut faz reaktanları kullanılmaktadır. Ciddi(şiddetli) pankreatit için ileri yaşta olmak (60 yaş üstü), eşlik eden komorbid hastalığa sahip olmak, uzun süreli alkol kullanımı ve obezite önemli risk faktörleridir. Risk için kullanılan ilk skorlama 1974 yılında geliştirilmiş olan Ranson Skorlama Sistemidir. Sonrasında laboratuvar ve görüntüleme saptanan bulguların kullanıldığı APACHE-II, BISAP, Imrie Skorlama Sistemi, BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru) gibi bir çok skorlama sistemi de akut pankreatit hastalarını değerlendirmede kullanılmaktadır (68,69).

Özellikle ciddi akut pankreatit vakalarında üçüncü boşluklara sıvı kaybı olması nedeniyle hemokonsantrasyon beklenir. Artan hemokonsantrasyonu laboratuvar da hemotokrit artışı olarak görmekteyiz. Hemotokrit değerleri > %44 olması nekrotizan pankreatit, organ yetmezliği ve ikincil enfeksiyonlar için önemli bir belirteçtir (70,71).

Akut pankreatit hastalarında oluşan sıvı açığının ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerden biri olan BUN; aynı zamanda mortaliteyi değerlendirmede en güvenilir olan laboratuvar testlerinden de biridir (72).

Akut pankreatit saptanan hastalarda semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saat içerisinde saptanan yüksek kreatinin değeri nekrotizan pankreatit açısından anlamlı olabilmektedir. Muddana ve ark. semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saatte kreatinin >1,8 mg/dL olduğu durumlarda pankreatik nekroz açısından pozitif prediktif değeri % 93 olarak saptamıştır (73).

Karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanlarından biri olan CRP düşük maliyeti ve kolay kullanımı ile akut pankreatit hastalarında takipte sık kullanılan bir parametredir. Semptom başlangıcından sonraki erken dönemde yüksek saptanması ciddi pankreatit açısından anlamlıdır.

CRP gibi enfektif durumların birçoğunda yükselen diğer bir marker olan Prokalsitonin de akut pankreatitte takip edilebilmektedir. Rau ve ark. 51 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 1.8 ng/ml cut-off değeri olarak almışlar ve akut pankreatit hastalarında enfekte nekroz gelişmesi açısından % 90'ın üzerinde sensitivite ve spesifitesi olduğu göstermişlerdir(74).

2.1.3.11.1. RANSON SKORLAMA SİSTEMİ

Ranson Skorlaması tanımlanır iken yüz akut pankreatit hastasının başvuru ile başvurudan sonraki 48 saat içerisindeki klinik ve laboratuvar değerleri kullanılmıştır. Başvuru sırasındaki 5 değer ve başvuru sonrasındaki 48 saatte 6 değerini içeren 11 değişkenli bir skorlama sistemidir. İlk tanımlama sırasında alınan 100 hastalık çalışmada komplikasyonları ve mortaliteyi belirlemede %65 sensitivite ve %99 spesifitesiye sahip olduğu saptanmıştır. Sonraki klinik çalışmalarda orijinal Ranson Skorlaması'nın safra yollarında staza bağlı pankreatit hastalarında yeterli olmadığı düşünülmüş ve modifiye edilerek bilier pankreatit ve non-bilier pankreatit için ayrı ayrı değerlendirilmeye başlanmıştır (75) (Tablo 4).

Tablo 38. Ranson Skorlama Sistemi

Parametreler	Non-Bilier Pankreatit	Bilier Pankreatit
Yatış sırasında		
Yaş	>55	>70
Lökosit	>16000 /mm ³	>18000 /mm ³
Glukoz	>200 mg/dl	>220 mg/dl
LDH	>350 IU/L	>400 IU/L
AST	>250 IU/L	>250 IU/L
48 saat sonra		
Hct düşmesi	>%10	>%10
BUN artışı	>5 mg/dl	>2 mg/dl
Kalsiyum	<8 mg/dl	<8 mg/dl
Arteriyel pO ₂	<60 mmHg	<60 mmHg
Baz açığı	>4 mEq/L	<5 mEq/L
Sıvı açığı	>6 L	>4 L

2.1.3.11.2. IMRIE SKORLAMA SİSTEMİ (MODİFİYE GLASGOW II SİSTEMİ)

Imrie Skorlamasında da Ranson Skorlamasına benzer şekilde Akut pankreatit ile başvurudan itibaren ilk 48 saatteki parametreler kullanılmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada Imrie skorlamasının sensitivitesi % 80 'in, pozitif prediktif değeri % 70 'in altında saptanmıştır (76). Skor ≥ 3 ise ciddi pankreatit lehine olarak düşünülür (77).

Tablo 39. Imrie/Glasgow Skorlama Sistemi

Yatıştan Sonraki İlk 48 Saat İçinde;	
pO₂	<60 mmHg
Yaş	>55
Nötrofil	>15000 /mm ³
Kalsiyum	<8 mg/dL
BUN	>16 mg/dL
LDH, AST	>600, >200 IU/L
Albumin	<3,2 mg/dL
Glukoz	>180 mg/dL

2.1.3.11.3. APACHE II SKORU (ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EXAMINATION)

Klinik olarak yoğun bakımda takip ve tedavi edilmesi gereken hastaların varlığı kapsamlı skorlama sistemlerinin geliştirilmesini gerektirmiştir. APACHE ilk olarak ABD'de Washington 'daki Yoğun Bakım Araştırma Grubu tarafından geliştirilmiştir (78). Daha sonrasında ilk skorlama sisteminin revizyonu ile günümüzde sıkça kullanılan APACHE II geliştirilmiştir (79).

Larvin ve ark. APACHE II sistemini akut pankreatit hastalarında kullanarak yaptıkları bir çalışma sonucunda 24 saatte APACHE skoru >10 olan hastalarda ciddi akut pankreatiti öngörmekte %71 sensitivite ve %91 spesifite saptamışken 48. saatte yapılan değerlendirmede skoru >9 olan hastalarda spesifiteyi %92 olarak saptamışlardır. APACHE skorlamasının bu çalışma sonrası Ranson ve Imrie skorlarına göre daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (80).

2.1.3.11.4. SIRS (SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP SENDROMU)

Akut pankreatit pankreas dokusunda inflamasyon olarak ortaya çıkmakta olup inflamatuvar cevabın boyutu mortalite üzerinde etkilidir. Organ yetmezliği gelişmesi akut pankreatit hastalarının yatış süresini ve komplikasyon gelişme ihtimalini arttırmaktadır. SIRS kriterleri de akut pankreatit hastalarını değerlendirmede kullanılabilmektedir (81).

Tablo 40. SIRS kriterleri

Aşağıdaki Kriterlerden 2 veya Daha Fazlası:
Ateş: >38,3 °C veya <36,0 °C
Kalp hızı: >90 atım/dakika
Solunum hızı: >20 /dakika veya PaCO ₂ : <32 mmHg
Lökosit: >12.000 hücre/mL veya <4.000 hücre/mL veya > %10 immatür (band formu)

2.1.3.11.5. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) ŞİDDET İNDEKSİ (BALTHAZAR SKORU)

Balthazar ve ark. 1985 yılında akut pankreatit hastalarında kontrastsız BT bulgularına dayalı morfolojik kriterleri tanımladılar. Dokuda gelişen inflamasyonun derecesi ve sıvı koleksiyonları bu skora sisteminin temelini oluşturmaktadır ve mortaliteyi belirlemede fayda sağlamaktadır (82).

Yine Balthazar ve ark. tarafından bu skora sistemi 1990 yılında BT'nin kontrastlı çekilmesi sonrası revize edilerek nekrotizan pankreatitin derecelendirilmesiyle BT Şiddet İndeksi geliştirildi. BT Şiddet İndeksi Skoru ≤ 3 olan hastalarda mortalite % 3 olarak saptanmış iken skor >7 olduğunda %92 olarak saptanmıştır (83). Skora sisteminde maksimum skor 10 olarak belirlenmiş olup 6 ve üzerinde skor alan hastalarda mortalitenin ciddi derecede arttığı saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 41. BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru)

Kontrastsız BT		
Grade	Bulgular	Skor
A	Normal pankreas – normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, retroperitoneal peripankreatik yağlı planlarda kontrast tutulumu yok	0
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, konturlar düzensiz olabilir, heterojen kontrast tutulumu olabilir fakat peripankreatik inflamasyon üzerinde tutulum yok	1
C	Pankreas içi anormallikler ile peripankreatik inflamasyon	2

D	İntrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı kolleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitoneumda 2 veya daha fazla gaz kolleksiyonları	4
Kontrastlı BT		
	Nekroz Oranı(%)	
	0	0
	<33	2
	33-50	4
	≥50	6

2.1.3.11.6. MODİFİYE BT ŞİDDET İNDEKSİ

BT Şiddet İndeksinde 2004 yılında Mortelet ve ark. tarafından yapılan revizyonda peripankreatik komplikasyonlar da skorlamaya dahil edilmiş ve Modifiye BT şiddet indeksi ortaya çıkmıştır (84).

Tablo 42. Modifiye BT Şiddet İndeksi

Prognostik Gösterge	Skor
Pankreatik inflamasyon	
Normal pankreas	0
Peripankreatik yağlı planlarda inflamatuvar değişiklikler ve pankreatik intrensek değişiklikler	2
Pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu veya peripankreatik yağ nekrozu	4
Pankreatik nekroz	
Yok	0
<%30	2
>%30	4
Ekstrapankreatik komplikasyonlar	
Plevral efüzyon, vasküler komplikasyonlar, GIS patolojileri, parankimal komplikasyonlar	2

2.1.3.11.7. BISAP (BEDSIDE INDEX OF SEVERITY IN ACUTE PANCREATİTİS)

BISAP skorlamasında akut pankreatit ile yatışı yapılan hastaların ilk 24 saat içerisinde değerlendirilen 5 parametre kullanılmaktadır. 5 parametrenin her biri için 1 puan verilmekte; skor 3 ve üzerine çıktıkça mortalite için risk artmaktadır. Skor 5 olarak saptanmış ise mortalite riski %22 olarak saptanmıştır (85). BISAP skorlamasında kullanılan parametreler tablo 9 da belirtilmiştir.

Papachristou ve ark. Yaptığı bir çalışmada çalışmaya alınan hastalarda mortalite %3,8 olarak saptanmış olup bu hastaların % 15,4 'ü BISAP skoru ≥ 3 olan hastalardır. Aynı çalışmada BISAP skorunun kullanılabilirliği APACHE II ve BT şiddet indeksiyle benzer olarak bulunmuştur (86).

Tablo 43. BISAP Skorlama Sistemi

BISAP Skorlaması	Puan
Yaş >60	1
BUN >25 mg/dL	1
Mental durum bozukluğu olması	1
Plevral Efüzyon	1
SIRS gelişmesi	1

2.1.3.11.8. HAPS (HARMLESS ACUTE PANCREATİTİS SCORE)

AP hastasının ilk başvurusunda yapılan muayenede rebound olup olmaması ve laboratuarda Hct ve Kreatinin yüksekliği değerlendirilir. Bu 3 parametrenin olması ciddi AP lehinedir. Lankisch ve ark. yaptığı çalışmada 208 hastanın hastanın %98'inde doğruluğu gösterilmiştir (87).

2.1.3.12. TEDAVİ

Akut pankreatit hastalarının takip ve tedavisi ilk başvuru anında başlamaktadır. Hastalığın şiddeti saptandıktan sonra esas tedavi prensibi doku perfüzyonunun sağlanması ve komplikasyon gelişmesinin engellenmesidir. Bunun için öncelikle sıvı replasmanı ve oksijenizasyonun sağlanması ilk müdahalede ve tedavide önemli yer edinmektedir (51,68).

2.1.3.12.1. SIVI TEDAVİSİ

Akut pankreatitte başlangıç sıvı tedavisi iv 250 ml/s ile 500 ml/s arasında önerilmekle beraber hastanın yüklenme ya da hipervolemiye neden olabilecek komorbid durumlarının değerlendirilerek sıvı tedavisinin düzenlenmesi daha uygundur. Sıvı tedavisinin en etkin olduğu dönem pankreatitin gelişmesinden sonraki 12-24 saat arasındır. Sonrasında sıvı tedavisinin etkinliği giderek azalmaktadır. Hidrasyonda asit baz dengesine daha uygun olduğu için ringer laktat kullanılması önerilmektedir. Bir tek hiperkalsemi nedenli akut pankreatitte içerisinde kalsiyum bulunduğu için ringer laktat yerine serum fizyolojik tercih edilmesi daha uygundur (68,88).

Hastanın üçüncü boşluklara ve vücut dışına kaybettiği sıvıyı yerine koymak açısından sıvı tedavisi oldukça önemlidir. Sıvı tedavisi sonrası 12 ve 24. saatte hasta vital bulguları, hematokrit değeri ve idrar miktarı ile değerlendirilmelidir (89). Uygun hidrasyon ile hastanın övolemik olarak takip edilmesi intestinal iskemi riskini ve bundan doğacak sekonder enfeksiyon riskini azaltmaktadır (50).

Sık vital bulgu takibi ve idrar çıkımı takibi akut pankreatit hastalarında sıvı tedavisinin yeterlilik değerlendirilmesinde önem teşkil etmektedir.

2.1.3.12.2. ANALJEZİ

Akut pankreatitte gelişen inflamasyona bağlı şiddetli karın ağrısı olması solunum sıkıntısına neden olarak hastalarda komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle akut pankreatit hastalarında efektif analjezik kullanımı önemlidir. Gereğinde intravenöz analjezik ve sedatifler kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir (51).

2.1.3.12.3. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Akut pankreatit hastalarından organ yetmezliği tablosunda olanlarda veya inflamasyon bölgesinde enfeksiyon ve nekroz saptanan hastaların mortalitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (90). Daha önceleri yapılan çalışmalar sonrası şiddetli pankreatit hastalarında profilaktik antibiyotik kullanımının komplikasyon riskini azalttığı belirlense de daha yeni dönem çalışmalarında profilaktik antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında mortalitede anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (91).

Hafif akut pankreatit ile başvuran hastalarda eşlik eden kolanjit, kolesistit gibi başka bir enfeksiyon bulunmaması halinde profilaktik antibiyotik kullanımının yeri yoktur. Ayrıca, profilaktik antibiyotikler kalıcı organ yetmezliği veya hastane yatış süresi üzerinde bir etki göstermemiştir. Günümüzde akut pankreatit hastalarında rutin profilaktik antibiyotik uygulanmasının yeri yoktur (92).

2.1.3.12.4. BESLENME

Akut pankreatit hastalarında önceki uygulamaların aksine; son dönemde erken enteral beslenmenin hastalarda bakteriyal translokasyonu azaltarak enfekte nekroz doku gelişimini azalttığı saptanmıştır (93).

Çeşitli çalışmalarda akut pankreatit saptanan hastalardan enteral beslenme başlangıç süresi geciken(> 24 saat) hastalarda enfekte peripankreatik nekroz ve çoklu organ yetmezliği gelişme oranının arttığı saptanmıştır (94–96).

Total parenteral nutrisyon ile enteral beslenmenin kıyaslandığı çalışmalarda enteral beslenme enfeksiyon ve organ yetmezliği gelişmesini engellemede parenteral nutrisyona göre daha üstün bulunmuştur. Bu nedenle akut pankreatit hastalarında TPN kullanımı önerilmemektedir (97,98).

2.1.3.12.5. ERCP

ERCP koledok kanalına yapılan girişimsel bir işlem olup bilier pankreatitte uygulanmaktadır. Akut kolanjit tablosu bulunan hastalarda ilk 72 saat içerisinde yapılması önerilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda kolanjit tablosu olmayan bilier pankreatit hastalarında yapılan acil ERCP'nin mortalite ve morbidite üzerine konservatif tedaviye göre üstünlüğü saptanamamıştır. Bu nedenle akut pankreatit hastalarında kolanjit tablosu olmadan acil ERCP önerilmemektedir (99–102).

2.2. COVID 19

2.2.1. TANIM

COVID-19 hastalığı, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2(SARS-CoV-2) nedeni ile ortaya çıkan, yüksek bulaşma oranı olan, endotel bulunan birçok dokuyu etkileyen ve en sık solunum yollarında enfeksiyon ile seyreden bir hastalıktır. 2019 yılının Aralık ayında Çin'de bulunan Hubei eyaletinin Wuhan kentinde, canlı hayvan satışı açısından yoğun bir bölge olan Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı'nda nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını saptandı (103). Bu salgından etkilenen hastalara yapılan bronkoalveolar lavajda saptanan etkenin daha önce saptanmamış bir betacoronavirüs olduğu belirlenmiştir. Bu yeni etken The New England Journal of Medicine dergisinde 25 Ocak'ta yayınlanan bir makaleye göre

koronavirüs ailesine 7. üye olarak eklenmiştir (104). Sonrasında geçen sürede vakaların birçok bölgeye yayılması ile SARS-CoV-2'nin etken olduğu bu salgın, 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19 olarak isimlendirilmiş, ardından COVID-19 salgınının Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmesine neden olmuştur (105).

Yapılan çalışmalarda şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) esas bulaşma yolunun damlacık ile olduğu; en sık enfekte kişilerin konuşma, aksırma ve benzeri durumlarda ortama yayılan salgılarının diğer kişilerin inhalasyonu ile mukozaya ulaşan virüsler ile gerçekleştiği saptanmıştır (106). Bazı diğer çalışmalarda ise virüsün fekal-oral yol ile de bulaşabildiği görülmüştür (107).

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

8 Kasım 2021 tarihine kadar Dünya Sağlık Örgütü tarafından Dünya çapında onaylanmış COVID-19 ile enfekte olmuş kişi sayısı 249.743.428 olup bu hastalardan 5.047.652'si vefat etmiştir. Şu ana kadar yapılmış toplam aşı dozu ise 7.084.921.786'dır (108).

8 Kasım 2021 tarihinden itibaren Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen veriler sonucunda COVID-19 tüm kıtalarda saptanmış olup vaka bildirilmeyen çok az ülke bulunmaktadır (108).

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaptığı bir vaka serisi yayınında klinik olarak COVID-19 düşünülen 72.314 hastadan 44.672'sinin boğaz sürüntüsünde pozitif viral nükleik asit testi sonucu olduğu saptanmıştır. Bu hastaların yüzde 2'si 20 yaş altında olup 20-29 yaş arasındaki hasta sayısı total hasta sayısının yüzde 8'ini kapsamaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunu yüzde 87 ile 30-79 yaş grubu oluşturmaktadır. Aynı çalışmada hastaların %81'inin şikayetlerinin hafif düzeyde (pnömoni olmayan ve hafif pnömoni), %14'ünün şiddetli düzeyde (dispne, solunum sayısı ≥ 30 / dk, kan oksijen saturasyonu ≤ 93 ve/veya akciğer tutulumu > 50) ve %5'inin kritik düzeyde (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği) olduğu saptanmıştır. Hastalarda ölüm oranının ise %2,3 olduğu görülmüştür. Ölüm oranı ise hasta yaşının artması ile artmaktadır (109).

Ölüm oranları bölgeden bölgeye değişiklik göstermekte olup Mart 2020’de yapılan bir analizde Çin bölgesi için %4, Almanya için %0,2 ve ABD için %2,4 olarak saptanmıştır (110). Aşılama çalışmaları ile ölüm oranları son dönemde değişiklik göstermiştir.

COVID-19 hastalığına yönelik Çin’de yapılan semptom ile bulaşıcılık arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlı modelleme çalışmasında virüse maruz kalınması ile semptomların ortaya çıkması arasındaki geçen ortalama sürenin 5,8 gün olduğu, bulaşıcılığın başlangıcının semptom başlangıcından ortalama 2,3 gün önce başladığı ve 7. günden itibaren giderek azaldığı saptanmıştır (111).

Çin’de yapılan bir başka çalışmada çocuk hastalar üzerinden yapılan değerlendirmede her yaştan çocuğun COVID-19 hastalığına yakalanabileceği, erkek ve kız çocukların hastalık için eşit riske sahip olduğu ve çocuk hastaların büyük çoğunluğunun hastalığı asemptomatik olarak ya da hafif şekilde atlattığı görülmüştür (112).

SARS-CoV-2 virüsünün diğer koronavirüsler gibi insanlara ilk olarak hayvanlardan geçtiği düşünülse bile elde edilen net bir ilk konak bilgisi yoktur. Dünya çapında esas bulaş insandan insana damlacık yolu ile olmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda hayvanlardan insanlara bulaş yolunda ciddi bir risk saptanmamıştır.

2.2.3. ETKEN

Koronavirüsler, Nidovirüsler ailesine üye, iç içe geçmiş bir mRNA seti kullanarak replike olan, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona neden olabilen etrafı zarf ile çevrili virüslerdir. Koronavirüslerin Alfa-coronavirus ve beta-coronaviruslar memelileri etkilerken, delta-coronavirus ve gama-coronaviruslar kuşları enfekte eder (113).

6 koronavirüs türünün (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV) insanlarda hastalık yaptığı bilinmektedir (114).

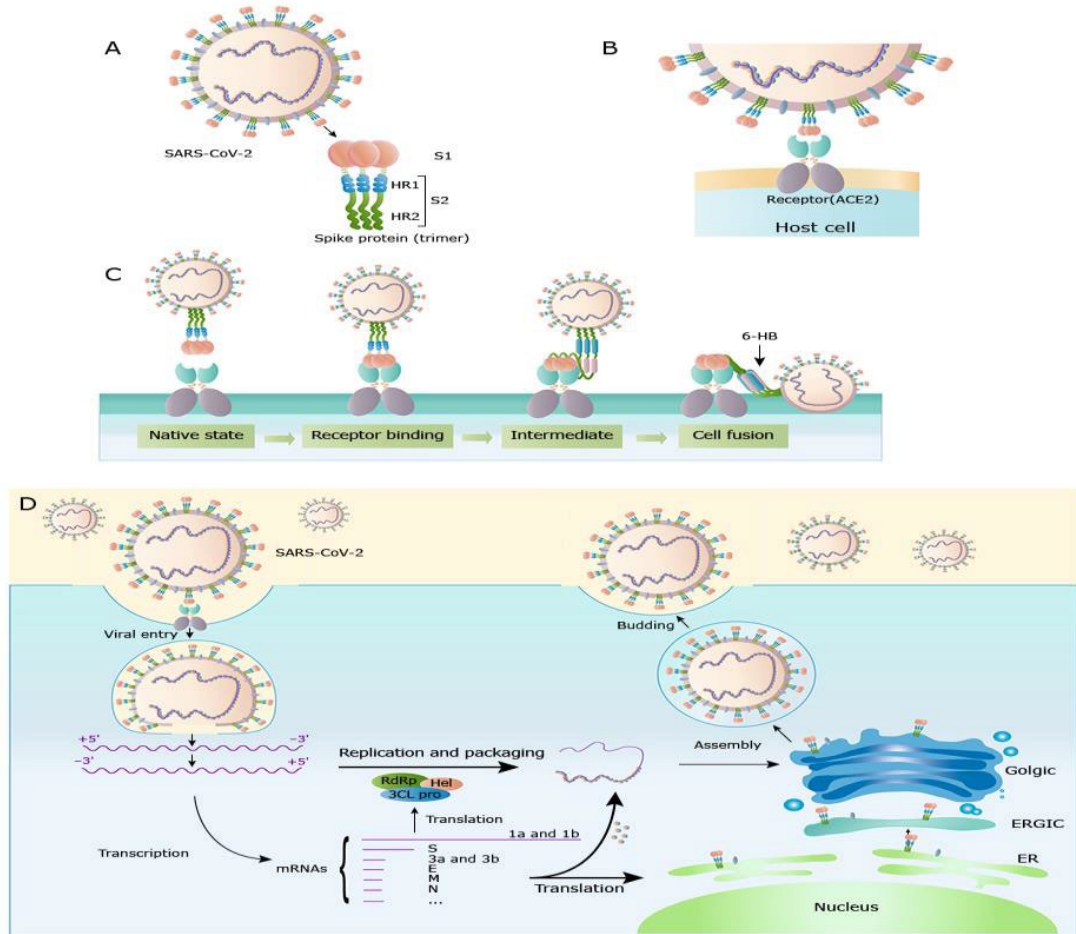
Tablo 44. Koronavirüs Ailesi Alt Grupları (115)

KORONAVİRÜSLER							
ALFA		BETA				DELTA	GAMMA
1a	1b	2a	2b	2c	2d		
-TGEV Purdue P115	-Bat CoV HKU2/GD/430/2006	-PHEV VW572	-SARS CoV	-Bat CoV	-Bat CoV HKU9-3	-NT CoV HKU19	-Beluga Whale CoV Sw1
-PRCV ISU-1	-Human CoV 229E	-MHV-A59 C12	-SARS CoV-2	-Bat CoV HKU 4- 1	-Bat CoV HKU9-1	-Wigeon CoV HKU20	-AIBV
	-Human CoV NL63	-Human CoV OC43	-Bat SARS CoV Rm-1	-MERS CoV	-CM CoV HKU21	-Human CoV NL63	
	-Bat CoV 1A	-Human CoV HKU1	-Bat SARS CoV Rf1			-Munia CoV HKU13	
	-Bat CoV HKU8		-Bat SARS CoV HKU 3-1			-Thrush CoV HKU12	
	-Hipposideros Bat CoV HKU10		-Bat SARS like CoV Rp3			-Bulbul CoV HKU11	
	-Bat CoV CDPHE PEDV		-SARS-like CoV W1V16			-White-eye CoV HKU16	
	-Scotophilus Bat CoV 512		-Bat SARS- like CoV W1v1				

HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve HCoV-229E olarak isimlendirilen 4 tipi doku kültürlerinde kolay bir şekilde çoğaltılamamaktadır ve genel olarak normal immun sistem fonksiyonlarına sahip kişilerde soğuk algınlığı benzeri semptomlar ortaya çıkarmaktadır (116–119).

Diğer iki tip olan SARS-CoV ve MERS-CoV bulaştığı kişilerde ciddi solunum sıkıntısı ortaya çıkaran zoonotik virüslerdir. Mortal seyreden klinik semptomlara neden olabilmektedirler (120). SARS-CoV-1, 2002 ve 2003 yıllarında Çin ve çevresindeki bölgede şiddetli akut solunum sendromu salgınlarına nedeni olmuş ve ölümlere yol açmıştır (121). MERS-CoV ise 2012 aynı şekilde Orta Doğu bölgesinde şiddetli akut solunum sendromu salgınlarına nedeni olmuş ve yine mortal seyretmiştir (122). SARS-CoV-2; betacoronavirüs cinsinin sarbecovirus alt-cinsine ait olan koronavirüs ailesine 7. üye olarak eklenmiştir. MERS-CoV ve SARS-CoV-1 'den farklı bir virüstür (104). Virüs incelemesi sonrası yarasalarda görülen koronavirüs olan BatCoV-RaTG13'ün SARS-CoV-2'nin en yakın akrabası olduğunu ve diğer SARSr-CoV'lerden farklı bir soy oluşturduğunu görmekteyiz. Bu yakın filo genetik ilişki COVID-19'un ilk olarak yarasalarda ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir (123). SARS-CoV-2 hücreye giriş için SARS-COV ile aynı

reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) üzerinden gerçekleşmektedir. SARS-CoV-2, ACE2 reseptörüne spike proteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi üzerinden bağlanır (123).



Şekil 16. SARS-CoV-2 spike proteininin yapısı ve işlevi

SARS-CoV-2 virüsü de diğer virüsler gibi sık mutasyona uğramakta ve sürekli değişim göstermektedir. Şu ana kadar en sık görülen mutasyonları İngiltere ve Delta varyasyonudur.

2.2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

COVID-19 hastalığı için risk faktörleri incelendiğinde hastalığa yakalanma açısından yaş için ciddi bir fark yoktur. Genç hastalarda da ağır solunum sıkıntısı

görülebilmekle beraber ileri yaşa sahip hastalarda ve komorbiditeye sahip kişilerde hastalığın şiddetli geçme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda aşılanmış olup olmama da hastalık şiddeti üzerine etki gösterebilmektedir.

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 PCR pozitifliği ile hastalığı kanıtlanmış COVID-19 vakasını içeren kohort çalışmasında, hastaların %87 kadarının 30-79 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Tüm çalışmada hastaların ölüm oranı %2.3 iken 70 ile 79 yaş aralığında ölüm oranı %8, 80 yaş üstü için ise ölüm oranı %15 olarak saptanmıştır (109). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de ise COVID-19 tanısı almış 2449 hastada yapılan başka bir çalışmada da COVID-19'a bağlı ölümlerin yüzde 80'inin 65 yaş üzerinde olduğu belirlenmiştir (124).

COVID-19 hastalığının mortalitesinde etkili olan diğer bir husus hasta olan kişide bulunan kalp damar rahatsızlıkları, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbid hastalıkların bulunmasıdır (109,124).

Tablo 45. CDC'nin şiddetli COVID-19 için yerleşik veya olası risk faktörleri olarak sınıflandırdığı komorbiditeler (125,126)

Yerleşik risk faktörleri	Olası risk faktörleri
Kanser	Astım
Kronik Böbrek Hastalığı	Serebrovasküler Hastalık
KOAH	Kistik Fibrozis
Down sendromu	Hipertansiyon
Obezite	Kök hücre nakli, HIV, kortikosteroid veya diğer immünsüpresif ajanların kullanımı,
Gebelik	Karaciğer hastalığı
Ciddi kardiyovasküler hastalık	Demans
Orak hücreli anemi	Vücut kitle indeksi ≥ 25 -30 kg/m ² arası olan hastalar
Sigara içmek	Pulmoner fibrozis
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Talasemi
	Tip 1 DM

2.2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

COVID-19 için inkübasyon süresi virüs ile temas ettikten sonra ortalama 14 gün olarak tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda çoğu hastada temastan 4 ile 5 gün sonra ilk klinik bulgu ortaya çıkmıştır (127–129).

COVID-19 tanısı alan 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada virüsün ortalama inkübasyon süresi 4 gün (2-7 gün) olarak görülmüştür (127). Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise temaslı olduğu bilinen COVID-19 tanısı almış 181 hastanın %97,5'inde semptomlar temastan sonraki 11,5 gün içinde gelişmiştir. Bu çalışmada ortalama inkübasyon süresi ise 5,1 gün olarak saptanmıştır (130).

Öksürük, kas ağrısı, baş ağrısı ve nefes darlığı semptomatik olan COVID-19 tanısına sahip hastalar arasında en sık gözlenen semptomlardır. Diğer görülebilecek semptomlar ise ishal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi semptomlardır.

Tablo 46. COVID-19 hastalarında görülebilecek belirtiler (131)

COVID-19 hastalarında görülebilecek belirtiler
• Öksürük
• Ateş
• Miyalji
• Baş Ağrısı
• Dispne(yeni başlayan yada giderek artan)
• Boğaz Ağrısı
• Diyare
• Bulantı-Kusma
• Koku almada anormallikler
• Tat almada anormallikler
• Rinore
• Titreme
• Yorgunluk
• Bilinç bulanıklığı
• Göğüs ağrısı ve Baskı hissi

COVID-19 hastalığı ile sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda en sık görülen ciddi hastalık bulgusu pnömonidir. Bu hastalarda tipik olarak ateş, öksürük ve nefes darlığı görülmektedir. Yapılan görüntülemelerde genelde bilateral infiltrasyon saptanmaktadır (131–133).

COVID-19 ile başvuran hastalarda hastalığı tanımlayacak net bir spesifik semptom saptanamamış olmakla beraber ABD’de yapılan, 370.000 hastayı kapsayan bir çalışmada görülen semptomlar; %50 öksürük, %43 ateş, %36 miyalji, %34 baş ağrısı, %29 dispne, %20 boğaz ağrısı ve %19 diare olarak saptanmıştır. %10 undan az hastada ise koku ve tat kaybı görülmüştür (134).

Hastalığın seyrini incelemek amacı ile Wuhan’da yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalığı nedeniyle hastane yatışı olan 138 hastanın bulunduğu bir çalışmada semptom başlangıcından itibaren dispne gelişmesine kadar geçen süre ortalama 5 gün olarak, semptom başlangıcından hastaneye yatışının yapılmasına kadar geçen süre ise ortalama 7 gün olarak saptanmıştır (132).

COVID 19 hastalarında saptanan en sık komplikasyonlar ise solunum yetmezliği, kardiyak ve kardiovasküler komplikasyonlar, tromboembolik komplikasyonlar, nörolojik komplikasyonlar, ikincil enfeksiyonlar ve inflamatuvar komplikasyonlar olarak gruplandırılabilir. (135).

ABD’de yapılan bir çalışmada COVID-19 ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda hastaneye yatan hastaların %12 ile %24’ünde solunum sıkıntısına bağlı mekanik ventilasyon ihtiyacı saptanmıştır (134).

Yapılan diğer bir çalışmada kardiyak komplikasyonlar incelenmiş olup en sık kardiyak komplikasyon olarak aritmi görüldüğü saptanmıştır (132). ABD’de yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ağır COVID-19 kliniği olan hasta serisi çalışmasında ise kardiomyopati oranının üçte bir olduğu görülmüştür (135).

Kardiomyopati gibi venöz sistem embolilerinin insidansları da yoğun bakım hastalarında her 3 hastanın birinde görülecek kadar yüksek oranlara çıkabilmektedir. COVID-19 hastalarında akut dönemde en sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Bazı antikoagülan kullanan hastalarda bile saptandığı bildirilmiştir (136).

Şiddetli COVID-19 geçiren hastalarda ciddi inflamasyonda değişen laboratuvar bulguları, gerilemeyen ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (D-dimer, ferritin gibi) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler görülebilmektedir. Saptanan bu anormal bulgular sekonder hastalıklar ile ilişkili olabilmektedir (137,138).

2.2.6. LABORATUVAR BULGULARI

COVID-19 ile enfekte hastalarda bakılan laboratuvar değerlerinde lenfopeni, yükselmiş aminotransaminaz seviyeleri, laktat dehidrojenaz seviyelerinde (LDH) ve inflamatuvar belirteçlerde (örn. Ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) yükselme ile koagülasyon testlerinde değişimler saptanabilmektedir (132,139).

En sık saptanan laboratuvar bulgularından birisi COVID-19 hastaları için lenfopeni olarak saptanmıştır. Yine ABD’de yapılan bir incelemede hastaların büyük çoğunluğunda ciddi lökositoz ya da lökopeni olmamasına rağmen lenfopeni bulunmaktadır (139).

Şiddetli lenfopeni ve D-dimer yüksekliği saptanan hastalarda ise mortalitenin daha yüksek olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur.

Tablo 47. Şiddetli COVID-19 ile ilişkili laboratuvar özellikleri (136,139)

Anormallikler	Olası eşik değerleri
D-dimer	>1000 ng/ml (normal aralık<500 ng/ml)
CRP	>100 mg/L (normal aralık<8 mg/L)
LDH	>245 birim/L (normal aralık: 110-210 birim/L)
Troponin	>2 x normalin üst sınırı (yüksek sensitif Troponin T için normal aralık Erkek:0-14 ng/L Kadın: 0-9 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık Erkek:30-300 mcg/L Kadın:10-200 mcg/L)
CPK	>2 x normalin üst sınırı (normal aralık 40-150 birim/L)
Mutlak lenfosit sayısı	<800/micL (≥ 21 yaş için normal aralık: 1800-7700/micL)

2.2.7. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

COVID-19 hastalığının erken dönemlerinde ya da hafif semptomlar ile seyreden durumlarda görüntüleme bulguları saptanmayabilmektedir. Çin’de yapılmış bir çalışmada hastaların beşte birinde COVID-19 hastalığı sırasında toraks görüntülemesinde patoloji saptanmadığı görülmüştür (140).



Şekil 17. COVID-19'lu Hastanın Akciğer Filminde Bilateral Alt Zonlarda Tutulum (140)

Diğer bir sık kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi(BT) olup; BT' de en sık görülen bulgu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, tutulan alana komşu alanda plevral kalınlaşmalar, interlobüler septal kalınlaşma, kaldırım taşı görünümleri ve hava bronkogramlarıdır (141).



Şekil 18. COVID-19'lu Hastanın BT Kesintinde Alt Loblarda Bilateral Periferik Tutulum Gösteren Buzlu Cam Odakları (sarı oklar) (141)

Çin'de yapılan bir çalışmada reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi yapılan COVID-19 hastaları ile toraks CT bulguları incelenmiş olup; Toraks BT ile pozitif saptanan hastalarda, tanı için referans olarak bilinen PCR testlerine göre duyarlılığı %97 ve özgüllük %25 olarak tespit edilmiştir (142)

2.2.8. TANI

COVID-19 için reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile viral RNA'nın saptanması altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (143). Örneklem nazofaringeal ve orafaringeal bölgeden yapılmaktadır. Aynı zamanda derin trakeal aspirat veya bronkoskopi ile de alınan örnekte RT-PCR çalışılabilmektedir. RT-PCR tekniğinin sensitivitesi %50-62 arasındadır (144). Çin'de yapılan bir çalışmada, 1014 hastanın 601'inin PCR sonucu pozitif sonuçlanmıştır. Aynı hasta grubunda Toraks BT bulgularına değerlendirilmiş ve Toraks BT'nin sensitivitesi %97 olarak saptanmıştır. PCR sonucu negatif olan 413 hastanın 308'inde ise Toraks BT görüntüsünde tipik COVID-19 bulguları saptanmıştır. Çalışmanın başında kişilere yapılan Toraks BT görüntülemesinde tipik tutulumu olup ilk COVID-

19 PCR sonucu negatif olan hastalardan 15'inde ise seri şekilde alınan PCR test sonuçları doğrultusunda RT-PCR'da pozitifleşme olduğu görülmüştür (142).

2.2.9. TEDAVİ

COVID-19 hastalığının şu ana kadar net bir tedavisi bulunamamıştır. Esas tedavi destek tedavisi olup oksijenizasyon ve gereğinde mekanik ventilasyon yapılması önerilmektedir (145).

Ağır seyirli COVID-19 hastalarında tedavide glukokortikoidlerin kullanılması önerilmektedir. Birleşik Krallık 'ta yapılan bir çalışmada hastanede yatan COVID-19 tanısı almış hastalarda uygulanan deksametazon tedavisini 28 günlük mortalitede azalmayı sağladığı gözlenmiştir. Bu çalışmada oksijen tedavisi ihtiyacı olmayan ya da mekanik ventilatöre bağlı takip edilmeyen hastalarda deksametazon tedavisinin bir faydası gözlenmemiştir (146).

COVID-19 hastalarında kullanılan diğer bir ilaç hidroklorokinlerdir. Bu iki ilaç in vitro olarak SARS-COV-2'yi inhibe edebilir (147). Salgının başlangıcında tedavi protokollerinde başlangıç olarak hastalara rutin olarak hidroklorokin verilmesi önerilmiştir. Ancak sonraki çalışmalarda hidroklorokinin faydası olmadığı görülmüştür. Hidroklorokinin yan etkileri de göz önünde bulundurularak son dönemde salgında kullanılması önerilmemektedir (148).

Ülkemizde de tedavi ve takipte kullanılan en önemli ilaçlardan biri RNA virüslerinde RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini selektif inhibe eden bir antiviral ajan olan favipiraviridir. Çin'de yapılan bir çalışmada favipiravirin COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda tedavide faydalı olduğu gözlenmiştir. Fakat araştırmaya dahil edilen hastalara araştırma sırasında ayrıca immünmodülatörler gibi ek tedaviler uygulandığı için çalışmanın sonucunun dikkatli şekilde tekrar yorumlanması önerilmiştir (149).

Bu ilaçların yanında salgının başından beri remdesivir, baricitinib, IL-6 inhibitörleri, interferonlar ve anakinra gibi birçok ajan tedavide denenmiştir ancak hiçbirisi net bir etkiye sahip değildir.

Salgının son döneminde en önemli yeri aşılar almaktadır. Birçok ülke kendi aşısını üretme çalışmasını sürdürmektedir. BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19), mRNA 1273 (Moderna COVID-19 aşısı), CoronaVac (Sinovac) gibi aşılar acil kullanım endikasyonu ile birçok ülkede uygulanmaya başlamıştır (150–152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ‘ndan 19.08.2021 tarih ve 2021-08/17 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza 01/06/2020 ile 01/06/2021 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde COVID-19 PCR tahlili vermiş ve sonucu pozitif çıkıp sonrasında Sivas Numune Hastanesi pandemi servisine yatışı yapılmış ve burada yatarak tedavi verilmiş hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların yatışı süresinde bakılan amilaz ve lipaz değerleri sistem üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. İnceleme esnasında hastaları yaşları, cinsiyetleri ve yatış süreleri de değerlendirmeye alınmıştır.

3.2. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza 01/06/2020 ile 01/06/2021 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde COVID-19 PCR tahlili vermiş ve sonucu pozitif çıkan ancak Sivas Numune Hastanesi pandemi servisinde yatışı olmayan hastalar ile üniversitemiz hasta takip sistemi veya Sivas Numune Hastanesi otomasyon sisteminde amilaz-lipaz kan değerleri çalışılmamış hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Belirtilen tarihler arasındaki Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi bünyesinde çalışılan COVID-PCR tahlilleri incelendi. Sonucu pozitif saptanan hastaların Sivas Numune Hastanesi otomasyon sistemi üzerinden pandemi servisinde yatışı olup olmadığı saptandı. Pandemi servis yatışı olan hastaların; üniversitemizde PCR sonucu pozitif geldiğinde alınmış kanlarında amilaz-lipaz değerleri bakıldı, sonrasında pandemi servis yatışı boyunca takip edilen amilaz lipaz değerleri ile karşılaştırıldı. İlk PCR pozitif saptandığında hasta favipiravir kullanmadığı için amilaz-lipaz yüksekliği mevcut ise ön planda SARS-CoV-2'nin sebep olduğu inflamasyona bağlı geliştiği lehine değerlendirildi. Yatış sonrasında hastaya rutin favipiravir tedavisi başlandığı göz önüne alınarak amilaz-lipaz kan değeri yükselişi yatış sonrası gelişen hastalar saptandı ve bu hastalar ilaca bağlı pankreatit olarak değerlendirildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri sistem üzerinden saptandı ve analizleri yapıldı.

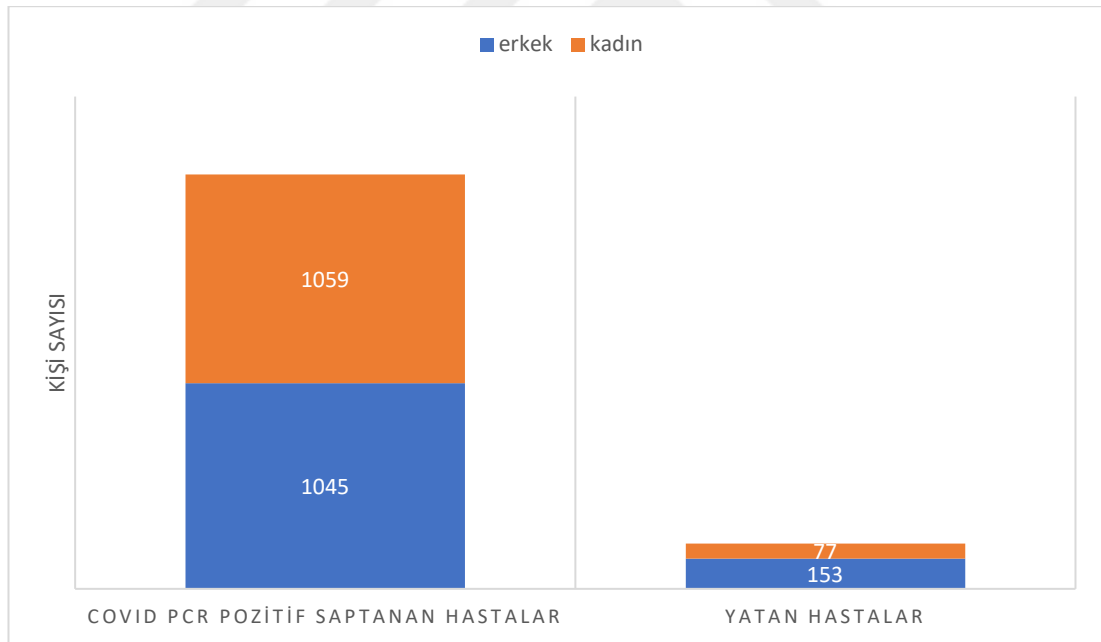
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirna) ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız iki grup karşılaştırılırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırıldığında varyans analizi, analiz sonucuna önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grupları bulmak için ikili karşılaştırma yöntemleri parametrik test varsayımları, yerine getirilmediğinde ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız iki grup karşılaştırılırken Man -Whitney U testi, ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız ikiden fazla grup karşılatılırken Kruskal Wallis testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanılacak ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. Elde edilen veriler ilk başvuru ve yatış olarak sınıflandırılacak, sınıflandırma sonrasında pankreatit-COVID-19 ve pankreatit-favipiravir ilişkisi açısından değerlendirildi.

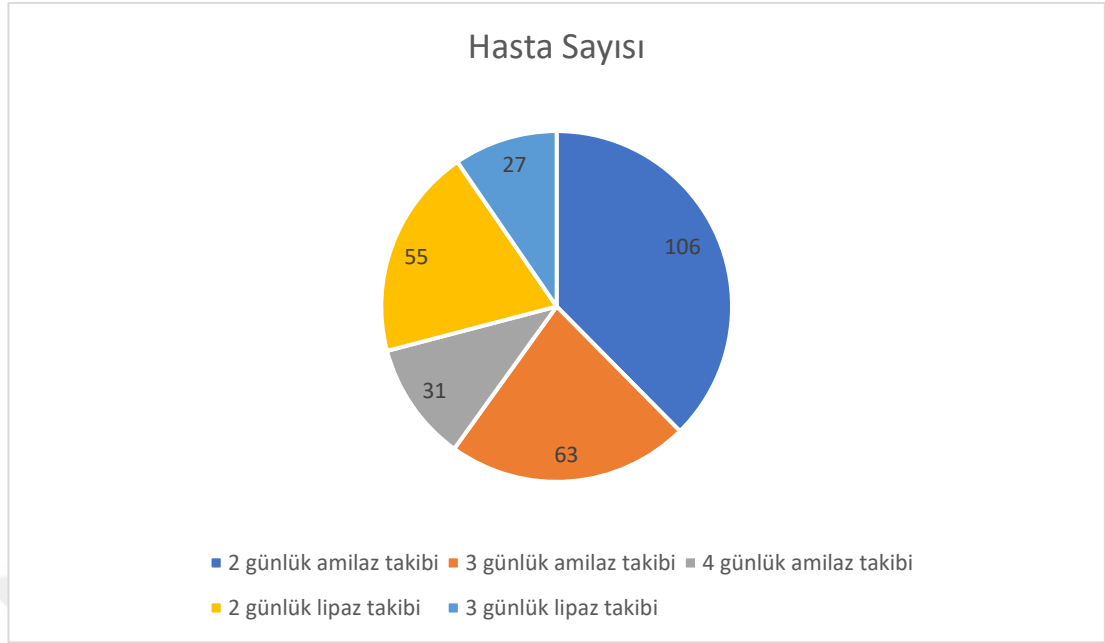
4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmada 1 yılda 2104 kişinin COVID PCR sonucunun pozitif olduğunu saptadık. Bu hastaların 1045'i(%49,66) erkek iken 1059'u(%50,34) kadındır. Hastaların 230'u(%10,9) hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir. Hastaneye yatanların 153'ü(%66) erkek, 77'ü (%33) kadındır.

Başvuruda ve yatış boyunca en az 2 günlük düzenli amilaz ve lipaz kan değerler takibi yapılan 56 hasta içinde yükseklik saptanan 41 hastanın 9 tanesinde yatış sonrasında değerin ilk 2 günde yükseldiği, 8 hastanın 2. Günden itibaren değerlerinin gerilediği, 1 hastanın 5 günlük takip boyunca amilaz ve lipaz değerinin yükseldiği saptanmıştır. 2. Gün değer gerilemesi başlayan hastaların altısının amilaz ve lipaz değer yüksekliği normal aralığın 1,5-3 kat arasında yer almaktadır. Diğer iki hastanın amilaz ve lipaz değerleri 3 kattan daha yüksektir. Amilaz ve lipaz yüksekliği 5 günlük takipte artma eğiliminde olan hastanın da amilaz ve lipaz değerlerinin takipler boyunca normal aralığın 3 katından daha yüksek olduğu saptanmıştır.



Şekil 19. COVID PCR Pozitif Saptanan ve Yatışı Yapılan Hastalarda Cinsiyet Oranı



Şekil 20. Yatışı Yapılan Hastaların Amilaz-Lipaz Takip Gün Durumu

Hastaların yatış öncesinde değerlendirilmeleri COVID-19 açısından öncelikli olduğu için anamnezlerde pankreatit bulguları (epigastrik/sağ üst kadranda ağrı vb) açısından net veri mevcut değildir. Yapılan görüntülemelerin büyük çoğunluğunda pankreas dokusu kesitlere girmemiş olup inflamasyon bulguları hakkında bilgi elde edilememiştir. Bu nedenle hastalar için amilaz ve lipaz kan değerleri ön planda tutularak pankreatit lehine yorum yapılmıştır.

Serviste yatan ve 4 günlük amilaz takibi olan hastaların yatış esnasındaki 4 günlük amilaz değerlerinin değerlendirilmesinde 1. gün amilaz değer ortalaması 124,48 olarak saptanmıştır. Amilaz değerleri minimumu 20, maksimumu 661 olarak; 2. Gün amilaz değer ortalaması 112 minimum değer 19, maksimum değer ise 554 olarak saptanmıştır. 3. Gün için ise ortalama 125,35 minimum 10, maksimum 934 ve 4. Gün için ise ortalama 94 minimum 18 ve maksimum 380 olarak belirlenmiştir. Amilaz değerleri yüksek saptanan hastaların yaş ortalaması 64,68 dir. Hastaların minimum yaşı 26 maksimum yaşı 87 olarak belirlenmiştir.

Tablo 48. Hastaların Yaş Grupları ile Günlere Göre Amilaz Değer Ortalamaları

Yaş Grupları	Gün1		Gün2		Gün3		Gün4	
	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı
20-50 Arası	67,33	3	73,67	3	75,00	3	84,33	3
51-80 Arası	131,00	23	116,30	23	130,22	23	93,78	23
81 ve üzeri	128,80	5	116,40	5	133,20	5	105,40	5

Tablo 14'e göre, hastaların ölçülen kan amilaz değerler ortalamasının 1.gün için 51-80 arası yaş grubunda, 2.gün, 3.gün ve 4.gün için ise 81 ve üzeri yaş grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

4 günlük amilaz kan değerleri ve hasta yaşlarını içeren verilerin analizinden önce verilerin dağılımı incelenmiştir. Dağılımın çarpıklık ve basıklık katsayı değerleri Skewness-Kurtosis testi ile incelenmiştir. Huck (2008), dağılımın Skewness değeri +1 -1 aralığında normal, Kurtosis değerinin de +2 -1 aralığında normal dağılım gösterdiğini belirtmiştir. Bu sonuçlara göre, tüm değişkenlerin normal dağılım göstermediği görülmektedir.

Ayrıca dağılımlarının test sonuçlarına bakılmıştır. Buna göre test sonuçlarında (%95 güvenilirlik düzeyinde) p değeri 0,05'in üstünde olduğunda normal dağılım gösterdiği, bu değer altında olduğunda ise normal dağılım göstermediği kabul edilmektedir. Test sonuçlarına göre tüm değişkenlerde p değeri 0,05'in altında olduğundan değişkenlerin dağılımlarının normal olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, analiz sonuçları değerlendirildiğinde, dağılımların normal olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle yapılan analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır.

Tablo 49. Hastaların Amilaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti

Cinsiyet		N	Sıra Ort.	P
Gün1	Kadın	15	13,93	0,220
	Erkek	16	17,94	
Gün2	Kadın	15	13,50	0,138
	Erkek	16	18,34	
Gün3	Kadın	15	13,57	0,149
	Erkek	16	18,28	
Gün4	Kadın	15	14,27	0,304
	Erkek	16	17,63	

Tablo 15'e göre, günlere göre ölçülen amilaz değerleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 50. Hastaların Amilaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti

Yaş Grupları		N	Sıra Ort.	P
Gün1	20-50 Arası	3	11,83	0,374
	51-80 Arası	23	15,54	
	81 ve üzeri	5	20,60	
Gün2	20-50 Arası	3	17,33	0,576
	51-80 Arası	23	15,04	
	81 ve üzeri	5	19,60	
Gün3	20-50 Arası	3	17,00	0,687
	51-80 Arası	23	15,22	
	81 ve üzeri	5	19,00	
Gün4	20-50 Arası	3	17,17	0,342
	51-80 Arası	23	14,72	
	81 ve üzeri	5	21,20	

Tablo 16'ya göre, hastaların amilaz değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 51. Amilaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları

	N	Yüzdelik Değerler			Sıra Ortalama ları	Ki-Kare	P
		25th	50th (Median)	75th			
1.Gün	31	44,00	80,00	118,00	3,19	12,553	0,006*
2.Gün	31	39,00	62,00	104,00	2,31		
3.Gün	31	46,00	71,00	104,00	2,37		
4.Gün	31	39,00	81,00	108,00	2,13		

* $p<0,05$

Tablo 17'ye bakıldığında, hastaların amilaz değerlerinde günler arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir farklılık tespit edilmiştir. Hastaların amilaz değerlerinden günlere göre en az 1 tanesi diğerlerinden farklıdır.

Ayrıca günlerin sıra ortalama değerlerine bakıldığında 2.günden sonra düşüş olduğu, daha sonra hafif bir yükseliş ve sonra da tekrar bir düşüş olduğu görülmektedir.

Hangi günler arasında farklılığın tespiti için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tablo 52. Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Wilcoxon Testi Sonuçları

		N	Sıra Ort.ç	Sıralar Toplamı	P
2.Gün ile 1. Gün	Negative Ranks	22	16,57	364,50	0,022*
	Positive Ranks	9	14,61	131,50	
3.Gün ile 1.Gün	Negative Ranks	24	14,44	346,50	0,054**
	Positive Ranks	7	21,36	149,50	
4.Gün ile 1.Gün	Negative Ranks	22	15,16	333,50	0,094**
	Positive Ranks	9	18,06	162,50	
3.Gün ile 2.Gün	Negative Ranks	14	14,07	197,00	0,465
	Positive Ranks	16	16,75	268,00	
	Ties	1			
4.Gün ile 2.Gün	Negative Ranks	17	16,26	276,50	0,576
	Positive Ranks	14	15,68	219,50	
4.Gün ile 3.Gün	Negative Ranks	19	16,58	315,00	0,189
	Positive Ranks	12	15,08	181,00	

Tablo 18'e göre, 2.gün ile 1.gün arasında ($p<0,05$), 3.gün ile 1.gün arasında ($p<0,10$) ve 4.gün ile 1.gün arasında ($p<0,10$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Buna göre, 2.gün ile 1.gün arasında hastaların amilaz değerlerinde 2.gün 22 hastanın değerlerinin düştüğü tespit edilmiştir. Benzer şekilde, 3.gün ile 1.gün arasında hastaların amilaz değerleri 3.gün de 24 hastanın değerlerinin düştüğü ve 4.gün ile 1.gün arasında ise yine 1.güne kıyasla 4.gün hastaların amilaz değerlerinin düştüğü tespit edilmiştir.

Servise yatışı yapılan hastaların bir kısmının 4 günlük amilaz takibi yapılamamış olup 3 güne kadar amilaz takibi olan hastalar analize alınmış olup yaş durumları tabloda görüldüğü gibi saptanmıştır.

Tablo 53. Yaş İstatistikleri

Yaş Grupları	Gün1		Gün2		Gün3	
	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı
20-50 Arası	85,90	10	56,80	10	72,30	10
51-80 Arası	114,60	42	119,50	42	111,55	42
81 ve üzeri	103,91	11	96,55	11	108,45	11

Hastaların amilaz değerlerinin günlere göre değişimi ele alınmıştır.

Tablo 54. Amilaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları

	N	Yüzdelik Değerler			Sıra Ort.	P
		25th	50th (Median)	75th		
Gün1	63	44,0000	79,0000	116,0000	2,33	0,006*
Gün2	63	42,0000	59,0000	100,0000	1,81	
Gün3	63	46,0000	64,0000	101,0000	1,87	

Tablo 20'ye göre, günler arasında amilaz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre hastaların amilaz değerleri günlere göre farklılaşmaktadır yorumu yapılabilir.

Hangi günler arasında farklılık olduğunun tespiti için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tablo 55. Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Wilcoxon Testi Sonuçları

		N	Sıra Ort.	Sıralar Toplamı	P
Gün2 Gün1	Negative Ranks	42	32,14	1350,00	0,009*
	Positive Ranks	20	30,15	603,00	
	Ties	1			
	Toplam	63			
Gün3 Gün1	Negative Ranks	41	31,85	1306,00	0,041*
	Positive Ranks	22	32,27	710,00	
	Toplam	63			
Gün3 Gün2	Negative Ranks	30	28,17	845,00	0,356
	Positive Ranks	32	34,63	1108,00	
	Ties	1			
	Toplam	63			

* $p < 0,05$

Tablo 21'e bakıldığında, hastaların amilaz değerlerinin 1.gün ile 2.gün arasında ve 1.gün ile 3.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p < 0,05$) tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, hastaların amilaz değerlerinin 2.gün'de 42 kişide azalış gösterdiği, 3.gün'de de benzer şekilde 41 kişide azalış gösterdiği yorumu yapılabilir.

Tablo 56. Hastaların Amilaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti

Cinsiyet		N	Sıra Ort.	P
Gün1	Kadın	25	28,54	0,224
	Erkek	38	34,28	
Gün2	Kadın	25	27,16	0,089**
	Erkek	38	35,18	
Gün3	Kadın	25	28,46	0,214
	Erkek	38	34,33	

** $p < 0,10$

Tablo 22'ye göre, 2.gün amilaz değerleri cinsiyet göre istatistiksel olarak farklılık ($p < 0,10$) tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, erkeklerin amilaz değerleri 2.gün'de kadınlara göre daha yüksektir denilebilir.

Tablo 57. Hastaların Amilaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti

Yaş Grupları		N	Sıra Ort.	P
Gün1	20-50 Arası	10	29,65	0,899
	51-80 Arası	42	32,27	
	81 ve üzeri	11	33,09	
Gün2	20-50 Arası	10	26,30	0,527
	51-80 Arası	42	32,61	
	81 ve üzeri	11	34,86	
Gün3	20-50 Arası	10	31,30	0,984
	51-80 Arası	42	31,98	
	81 ve üzeri	11	32,73	

Tablo 23'e göre, hastaların amilaz değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların sadece yatış ve 2. Gün amilaz değerleri karşılaştırıldığında ise değerlendirmeye 106 hasta alınabilmektedir.

Hastaların çoğunluğu 51-80 yaş arasında yer almaktadır.

Tablo 58. Yaş İstatistikleri

Yaş Grupları	Gün1		Gün2	
	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı
20-50 Arası	75,89	18	62,83	18
51-80 Arası	102,04	69	103,10	69
81 ve üzeri	92,37	19	89,74	19

Tablo 59. Amilaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları

		N	Sıra Ort.	Sıralar Toplamı	Percentiles			P
Gün2 - Gün1	Negative Ranks	64 ^a	53,32	3412,50	25th	50th (Median)	75th	0,027*
	Positive Ranks	40 ^b	51,19	2047,50	45,7500	69,5000	111,0000	
	Ties	2 ^c			46,7500	61,5000	94,7500	
	Total	106						

Tablo 25'e bakıldığında, 1.gün ile 2.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) tespit edilmiştir. Buna göre hastaların 1.gün amilaz değerleri 2.güne göre düşük değer göstermiştir yorumu yapılabilir.

Tablo 60. Yaş Grupları

Yaş Grupları		N	Sıra Ort.	P
Gün1	20-50 Arası	18	17,67	0,466
	81 ve üzeri	19	20,26	
Gün2	20-50 Arası	18	16,39	0,153
	81 ve üzeri	19	21,47	

Tablo 26'ya göre, hastaların 2 günlük amilaz değerleri farkı genç ve ileri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yatışı olan hastaların lipaz değerleri değerlendirildiğinde ise 3 günlük lipaz takibi olan hastaların sayısının 27 olduğu belirlenmiştir.

Verilerin dağılımı, çarpıklık ve basıklık katsayı değerleri incelendiğinde yaş hariç diğer dağılımların normal dağılım göstermediği görülmektedir.

Ayrıca dağılımlarının test sonuçlarına bakılmıştır. Buna göre test sonuçlarında (%95 güvenilirlik düzeyinde) p değeri 0,05'in üstünde olduğunda normal dağılım gösterdiği, bu değer altında olduğunda ise normal dağılım göstermediği kabul edilmektedir. Test sonuçlarına göre yaş hariç diğer tüm değişkenlerde p değeri 0,05'in altında olduğundan değişkenlerin dağılımlarının normal olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, analiz sonuçları değerlendirildiğinde, dağılımların normal olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle yapılan analizlerde sadece yaş için parametrik testler diğerleri için non-parametrik testler kullanılmıştır.

Tablo 61. Lipaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Friedman Testi Sonuçları

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles			Sıra Ort.	P
						25th	50th (Median)	75th		
Gün1	27	74,8130	143,26188	1,32	756,68	18,6300	40,0000	81,5800	1,67	0,097
Gün2	27	79,0867	124,58172	7,18	626,71	20,4400	42,3000	89,0700	2,22	
Gün3	27	220,0941	718,56449	6,70	3741,00	24,4700	34,9700	77,1500	2,11	

Tablo 27'ye göre, lipaz değerleri günlere göre istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 62. Yaş istatistikleri

		Gün1		Gün2		Gün3	
		Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı
Yaş Grupları	20-50 Arası	42,36	2	58,08	2	63,07	2
	51-80 Arası	79,45	19	79,33	19	288,68	19
	81 ve üzeri	70,93	6	85,31	6	55,24	6

Tablo 63. Hastaların Lipaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti

Cinsiyet		N	Sıra Ort.	Sıralar Toplamı	P
Gün1	Kadın	10	11,70	117,00	0,248
	Erkek	17	15,35	261,00	
Gün2	Kadın	10	12,90	129,00	0,581
	Erkek	17	14,65	249,00	
Gün3	Kadın	10	14,80	148,00	0,688
	Erkek	17	13,53	230,00	

Tablo 29'a göre, günlük lipaz değerleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) bulunmamıştır.

Tablo 64. Hastaların Lipaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti

		df	Kareler Ort.	F	P
Gün1	Between Groups	3	1303,076	,059	,943
	Within Groups	24	22125,706		
Gün2	Between Groups	3	557,832	,033	,967
	Within Groups	24	16767,504		
Gün3	Between Groups	3	150885,103	,276	,761
	Within Groups	24	546789,078		

Tablo 30'a göre, hastaların lipaz değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

2 günlük lipaz takibi olan hastalar değerlendirildiğinde ise 55 hasta saptanmıştır.

Tablo 65. Yaş istatistikleri

Yas_Gruplari	Gün1		Gün2	
	Ortalama	Sayı	Ortalama	Sayı
20-50 Arası	43,54	11	51,37	11
51-80 Arası	60,72	37	64,78	37
81 ve üzeri	59,14	8	72,01	8

Tablo 66. Lipaz Değerleri için Günler arasındaki Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Test Sonuçları

		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Percentiles			P
Gün2 - Gün1	Negative Ranks	17	29,59	503,00	25th	50th (Median)	75th	0,016*
	Positive Ranks	39	28,03	1093,00	21,4650	34,7550	63,2050	
	Total	56			26,2750	42,6500	68,4500	

Tablo 32'ye bakıldığında, 1.gün ile 2.gün lipaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0,05$) tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, hastaların

lipaz değerleri 2.gün yükselme göstermiştir denilebilir. Ayrıca Tabloda 39 kişinin 2.gün lipaz değerlerinin yükseldiği görülmektedir.

Tablo 67. Hastaların Lipaz Değerlerinin Cinsiyete Göre Farklılığının Tespiti

Cinsiyet		N	Sıra Ort.	Sıralar Toplamı	P
Gün1	Kadın	21	26,14	549,00	0,402
	Erkek	35	29,91	1047,00	
Gün2	Kadın	21	26,24	551,00	0,421
	Erkek	35	29,86	1045,00	

Tablo 33'e göre, günlük lipaz değerleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) bulunmamıştır.

Tablo 68. Hastaların Lipaz Değerlerinin Yaş Gruplarına Göre Farklılığının Tespiti

		df	Kareler Ort.	F	P
Gün1	Between Groups	4	1176,889	,109	,897
	Within Groups	52	10816,507		
Gün2	Between Groups	4	1054,656	,125	,882
	Within Groups	52	8403,649		

Tablo 34'e göre, hastaların lipaz değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

2020 yılının başında COVID-19 enfeksiyonu dünya çapında yayıldı ve DSÖ tarafından küresel bir salgın olarak kabul edildi. En sık görülen semptomları arasında ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji, diare, mide-bağırsak metabolizma bozuklukları, karaciğer enzimlerinde yükselme vb. yer almakta idi (153). Sonrasında farklı merkezlerde tanı alan hastaların bir kısmında pankreas enzim değerlerinde yükselme olduğu bildirilmekte idi. Bu hastaların çoğunun enzim yüksekliği radyolojik ve ya klinik olarak pankreatit ile ilişkilendirilememekteydi (154). Hastaların tedavisinde favipiravir etkenli ilaçların kullanılması sonrası ise

yatarak takip edilen hastalarda yeni gelişen amilaz ve lipaz yüksekliği saptanan hastaların olması favipiravir etkenli ilaçların pankreatit etyolojisi açısından şüpheli hale getirmiştir (155).

Akut pankreatit ve COVID-19 ilişkisini ilk olarak Wang ve ark. 9'u akut pankreatit tanısı almış 52 vakadan oluşan bir vaka serisi ile tanımlamıştır (156). Başka bir çalışmada ise, LİU ve ark tarafından şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren 64 hasta incelenmiş ve 12'sinde yüksek amilaz ve lipaz seviyeleri saptanmıştır (157). Yapılan bu çalışmalarda pankreatit tanısı açısından 2012 Atlanta kriterlerinin kullanılmaması amilaz ve lipaz değerlerinin pankreatit dışı nedenlerden yükselmiş olma ihtimalini ortaya çıkarmakta ancak pankreatit ile SARS-CoV-2 virüs ilişkisini de ortadan kaldıramamaktadır (158). SARS-CoV-2 virüsü ile pankreas inflamasyonu gibi konuları araştırmak amacı ile COVID-19 Klinik Karakterizasyonu Konsorsiyumu adı altında, beş ülkedeki 96 hastaneden oluşan yeni kurulan araştırma topluluğu, 21.324 hastanın yer aldığı, anonimleştirilmiş elektronik sağlık kayıtlarından oluşan bir veri tabanı oluşturuldu (159). Bu veri tabanına göre saptanan akut pankreatit tanısı alan 34 hastanın 24'ünde belirtilen bir neden yoktu. Ayrıca, COVID-19 enfeksiyonu ile başvuran hastaların %20'sinde abdominal semptomlar mevcut idi. İncelemeler sonrası özellikle çoklu organ yetmezliği ile takip edilen hastalarda daha sık olmak üzere karın ağrısı ile başvuran hastalarda akut pankreatit tanısının atlanmış olma ihtimali yüksek olarak düşünülmüştür (160). Bizim çalışmamızda çoklu organ yetmezliği ile takipli yoğun bakım hastaları çalışmaya dahil edilmediği, hasta popülasyonumuz servis hastalarını kapsadığı için amilaz ve lipaz değerleri ile pankreatit düşünülen hasta oranı daha düşük olarak görülmüştür.

Daha önce saptanan viral enfeksiyonlarla ilişkili akut pankreatit, çoğunlukla hepatit B virüsü ve Cocksackie B virüsü ile yüksek ilişkili olarak tanımlanmıştır. Akut pankreatitin viral enfeksiyonları takiben geliştiği mekanizma, ilgili virüsün tipine bağlı olarak değişmektedir (161).

SARS-CoV-2 virüsünün hücrelere ACE2 ve TMPRSS2 reseptör proteinlerine bağlanarak girdiği bilinmektedir. 2010'da immün boyama kullanılarak yapılan bir çalışma, ACE2'nin adacık hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur. Buna bağlı olarak SARS-CoV bağlanmasının enfekte hastalarda adacık hücresi

hasarına ve hiperglisemiye neden olabileceği düşünülmüştür (162). SARS-CoV-2 ve pankreatit ilişkisini ortaya koymak amacı ile yapılan farklı çalışmalar arasında tutarsız sonuçlar yer almaktadır. Bir çalışmada yapılan tek hücre RNA analizinde yüksek oranda ekspresyon mevcut iken (163); başka bir çalışmada hiç ekspresyon saptanmamıştır (164). SARS-CoV-2'nin akut pankreatite neden olup olmadığı, akut pankreatitin COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanan şiddetli sistemik inflamasyon ve mikrovasküler trombozun bir sonucu mu yoksa sadece bir epifenomen mi olduğu bilinmemektedir. Bu ayrımın yapılabilmesi için hem laboratuvarından hem de klinikten SARS-CoV-2 ile ilişkili akut pankreatit hakkında daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda bu ilişki hakkında daha fazla veri elde edebilmek amacı ile 1 yıl içerisinde merkezimizde saptanan 2104 COVID-19 PCR pozitif hasta incelenmiştir. Pozitif PCR saptanan 2104 hastadan 230'u(%10,9) hastane yatışı ile takip edilmiştir. Hastaneye yatış oranı Mahajan ve ark'nın 113515 hasta ile yaptığı bir çalışmada 7792 (%6,86) hasta olarak belirlenmiştir (165). Tunheim ve ark yaptığı başka bir çalışmada Norveç'te salgının farklı dalgalarında farklılık göstermekle beraber 29 Aralık 2020 itibariyle, COVID-19 nedeniyle toplam vaka hastaneye yatış oranı %4,4 olarak saptanmış (166). Sahraian ve ark tarafından İran Sina hastanesinde yapılan bir çalışmada ise 4647 Multiple Skleroz hasta ile yapılan bir çalışmada bu hastaların 68 tanesinin COVID-19 hastalığına yakalandığı, bu hastaların 17'sini(%25) hastaneye yatırıldığı görülmüştür (167).

SARS-CoV-2 ile enfekte kişiler ve toplumlarda hastane yatışına ihtiyaç oranları arasında farkın oluşmasında toplumsal ve kişisel genetik farklılıklar, virüsün bağlanması için gereken reseptör ekspresyonunda ortaya çıkan hücresel değişiklikler, eşlik eden hastalıkların toplumda görülme oranları ve eşlik eden hastalıklar arasındaki farklılıkların ön planda yer aldığı düşünülmüştür. Hastalığın farklı dönemlerde farklı bölgelerde farklı varyantlarla etkin olması da hastalığın mortalite ve morbiditesinde etkili olmaktadır. Çalışmamızda literatüre uygun olarak eşlik eden hastalıkları farklı olan hastalar arasında veya farklı toplumlar arasında yatış oranında farklılıklar olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 öncesi dönem retrospektif incelemelerde akut pankreatit ile hastaneye yatan hastaların yaş ortalamaları 50 ile 60 arasında saptanmıştır. Yalçın ve ark'nın yaptığı toplamda 335 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hasta yaşlarının ortalaması erkeklerde 50.5 ± 18 , kadınlarda 57.42 ± 20.19 yıl olarak bulunmuştur (168). Demiral ve ark'nın yaptığı 110 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 60,32 yıl olarak saptanmıştır (169). Bizim çalışmamızda COVID-19 PCR pozitifliği saptanıp hastaneye yatan hastaların yaş ortalaması ise 62,6 yıldır. COVID-19 nedeniyle çalışma merkezimize yatan hastalar ile COVID-19 dışı nedenle pankreatit ile hastaneye yatan hastaların yaş ortalaması benzer olarak görülmektedir. Bu durum yaş ile ortaya çıkma ihtimali olan ek hastalıkların ve hastaların kullandığı tedavilerin benzer olduğu anlamına gelmektedir. Buna bağlı olarak amilaz ile lipaz değer takiplerinin her iki grup için SARS-CoV-2'nin oluşturduğu etki ve COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan tedavinin etkisi dışında benzer olacağı anlamına gelmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalığının şiddetli seyretmesi ve olumsuz sağlık sonuçlarına sebep olmasında en önde gelen faktörün yaş olduğu görülmüştür (170). Çin'den gelen veriler, yaşlı yetişkinlerin, özellikle altta yatan ciddi sağlık sorunları olan kişilerin, COVID-19 ile ilişkili ciddi hastalık ve ölüm açısından genç kişilere göre daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (171). Çin'de bildirilen COVID-19 vakalarının çoğunluğu hafif (%81) olmakla birlikte, ölümlerin yaklaşık %80'i ≥ 60 yaşındaki yetişkinler arasında meydana geldi; 19 yaş altı bir kişide sadece bir (%0,1) ölüm meydana geldi (171). Bialek ve ark yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 Şubat-16 Mart 2020 tarihleri arasında meydana gelen COVID-19 vakaları ve hastalık şiddeti (hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm) yaş grubuna göre analiz edilmiştir. 16 Mart itibariyle, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki toplam 4.226 COVID-19 vakası Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine rapor edilmişti ve uzun süreli bakım tesislerinde yaşayan yaşlı yetişkinler arasında birden fazla vaka bildirilmiştir (172). Genel olarak, vakaların %31'i, hastaneye yatışların %45'i, YBÜ'ye yatışların %53'ü ve COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %80'i 65 yaş ve üstü yetişkinler arasındaydı ve en yüksek ciddi sonuç yüzdesi 85 yaş ve üstü kişiler arasındaydı. Buna karşılık, 19 yaş altı kişiler arasında hiçbir yoğun bakım ünitesine yatış veya ölüm bildirilmemiştir. Bu bulgu, diğer

lkelerden gelen raporlara benzer şekilde, COVID-19 salgnnda ciddi hastalık ve ölüm riskinin ileri yaş gruplarında daha yüksek olduğunu göstermektedir (172). Salje ve ark'nın Fransa'da yaptığı bir diğer çalışmada hastanede takibi gereken hastaların yaş ortalaması 68 yıl olarak saptanmıştır ve hastaneye yatanların %56,2 si erkektir (173). Bizim alışmamızda da saptanan hastaneye yatış yaş ortalaması 62,6 yıldır, hastaların %66'sı erkektir ve literatür ile uyumludur. Hastane yatışlarının ileri yaş hastalarda daha sık olmasının muhtemel sebebi; bu hasta grubunda eşlik eden hastalıkların daha sık yer alması ve akciğer kapasitesinin daha düşük olmasıdır. Sivas bölgesinde hastaneye yatış oranının erkeklerde Fransa'da yapılan çalışmaya göre daha yüksek çıkmasında; erkeklerin Sivas bölgesinde daha yüksek oranda enfekte olmasından kaynaklandığı dşnlmştr.

COVID-19 salgnnn ilk zamanlarında yapılan çalışmalar sonrası hastaların %40'a yakınında bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetlerin olduğu saptanmıştır (174). Pankreatit ile de ilişkili olabilecek karın ağrısı şikayeti hastaların yüzde 7,6'sında saptanmıştır (174). Cheung ve ark tarafından yürütülen, COVID-19 enfeksiyonunun gastrointestinal belirtilerine ilişkin 60 çalışmanın meta-analizi ve sistematik incelemesi sonucu, gastrointestinal semptomların birleştirilmiş prevalansının ağır hastalarda daha yüksek olmakla beraber genel olarak %17,6 civarında (ishal için %13, bulantı/kusma için %10 ve karın ağrısı için %9) olduğu tahmin edilmiştir (175). Bizim alışmamızda başvuruda ve yatış boyunca en az 2 günlük düzenli amilaz ve lipaz kan değerler takibi yapılan 56 hasta içinde yükseklik saptanan 41 hastanın 9 tanesinde yatış sonrasında değerin ilk 2 günde yükseldiği, 8 hastanın 2. Günden itibaren değerlerinin gerilediği, 1 hastanın 5 günlük takip boyunca amilaz ve lipaz değerinin yükseldiği saptanmıştır. Hastaların geliş semptomları nefes darlığı, COVID-19 hastası ile temaslı olma ve öksürük olarak merkez bilgi işlem sistemine kaydedilmiş olup gastrointestinal semptomlar açısından veri mevcut değildir. COVID-19 hastalarının klinik olarak GİS problemleri ile de başvurabilmesi, amilaz-lipaz yüksekliğinin akut pankreatit dışı sekonder sebeplere bağlı olarak da yükselebileceğini akla getirmelidir. Diğer yandan gaytada SARS-CoV-2 analizi yapıldığında örnekte virüsün saptanabiliyor olması ve virüsün hücre içine girebilmek için kullandığı reseptörlerin GİS dokusunda bol miktarda bulunması

COVID-19 nedenli pankreas inflamasyonu ve GİS patolojileri gelişme ihtimalini de kuvvetli şekilde düşündürmektedir.

Anand ve ark COVID PCR pozitif saptanan bir hastada 10 gün sonra akut pankreatit geliştiğini bildirmiştir. Hasta taburculuğu sonrası ateş, karın ağrısı ve kabızlık şikayetleri ile tekrar yatırılmış ve ikinci yatışının 3. gününde çekilen tomografide akut pankreatit ile uyumlu görüntü görülmüştür (176). Nisan 2021 de Gupta ve ark'nın bildirdiği bir vakada COVID-19 enfeksiyonu ile takip edilen bir hastada altta yatan herhangi bir sebep saptanamayan bir akut pankreatit atağı görülmüştür. Hastanın akut pankreatit gelişme zamanı literatürdeki diğer vaka bildirimleri ile uyumlu olduğu ve SARS-CoV-2 virüsünün pankreas dokusunu etkilemesinden dolayı ortaya çıkmış olabileceği öne sürülmüştür (177).

Çalışmamıza dahil edilen 230 hastanın 56 sının amilaz ve lipaz değerleri normal aralığın üstünde olup COVID-19 ile yatışı yapılan hastalarda amilaz-lipaz yüksekliğinin oranı %24,3'tür. Wang ve ark yaptığı 56 vakalık çalışmada amilaz-lipaz yüksekliği olan hasta sayısı 9(%16) olarak saptanmıştır (156). Liu ve ark'nın çalışmasında ise amilaz-lipaz yüksek saptanan hasta sayısı 64 COVID-19 hastası içinde 12(%18,75)'tir (157). %10 civarında hastada karın ağrısı şikayeti olduğu(175) göz önünde bulundurulur ise amilaz ve lipaz değerleri yüksek olan hastaların karın ağrısı tarifleyen hastalardan daha sık olduğu görülmektedir. Bu durum akut pankreatit tablosunun COVID-19 hastalarında atlanabilmekte olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 hastalarında solunum sıkıntısı gibi diğer mortalite sebeplerine göre daha nadir görülse de mortal seyredebilecek akut pankreatit açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

İlaçlar akut pankreatit etyolojisinde nadir yer almakta ve tahmini insidansının %0,1-2 olduğu düşünülmektedir. İlaçların birçoğunun pankreatite neden olabileceğinden şüphelenilmektedir, ancak kanıtlar esas olarak rastgele vaka raporlarından elde edildiğinden ilaçların pankreatit etiyolojisindeki gerçek insidans bilinmemektedir. En güçlü kanıtlara sahip vaka raporları, pankreatiti açıkça teşhis eden ve yaygın etiyolojileri dışlayan, şüpheli ilaçla tedavinin başlaması ile pankreatit gelişimi arasındaki doz ve zaman aralığını sağlayan, ilacın kesilmesine verilen yanıtı belgeleyen ve ilaca tekrar başladığında tekrarlayan pankreatit olduğunu

gösterenlerdir. İlaça bağlı pankreatitin mekanizmaları hakkında çok az veri bulunmaktadır. Çocuklar, kadınlar, yaşlılar ve ilerlemiş HIV enfeksiyonu veya inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar gibi belirli alt popülasyonlar daha yüksek risk altında olabileceği düşünülmektedir. İlaça bağlı pankreatit tanısı koymak genellikle zordur. Çünkü ilaçları pankreatitin diğer nedenlerinden ayırt edecek net ayırt edici klinik özellikler mevcut değildir. Vakaların çoğu hafif pankreatit atağı olarak seyretmektedir, ancak ciddi ve hatta mortal seyreden vakalar meydana gelebilmektedir. Bu nedenle suçlu ajanın tanımlanması kritik önem taşımaktadır (178).

İlaça bağlı ilk pankreatit vakaları, 1950'lerde klortalidon ve kortizon ile rapor edilmiştir (179,180). O zamandan beri 500'den fazla ilaç pankreatit ile ilişkilendirilmiştir ve ilişkilendirilmeye devam etmektedir (181). Kanıtların çoğu genellikle eksikleri olan rastgele vaka raporlarından gelmektedir. Raporların çoğunda kullanılan ilaç dozu, ilaca başlanmasından pankreatit gelişimine kadar geçen süre ve diğer yaygın pankreatit nedenlerinin ekarte edilip edilmediği ile ilgili yetersiz veriler vardır. Birçok vaka raporu, akut pankreatit teşhisi için yeterli kriterleri karşılamamaktadır. Bununla beraber bildirilmiş çoğu ilacın yeniden uygulanması sonrası tekrar pankreatit gelişimine dair net kanıt sağlanamamaktadır (178).

Oliveira ve ark yayınladığı bir çalışmada Zidovudin, efavirenz ve proteaz inhibitörlerinin hiperlipidemiye sekonder akut pankreatite yol açtığı düşünülmüştür. Nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri gibi viral replikasyonun inhibitörleri miyelotoksisite ve akut pankreatit dahil olmak üzere geniş bir yan etki yelpazesine sahip olduğu bildirilmiştir. Didanosin, zalsitabin ve stavudin da bazı hastalarda akut ve kronik pankreatit nedenleri olarak bildirilmiştir. Kümülatif dozlarda yüksek risk oluştururlar. Karın ağrısı ve pankreas enzimlerinde yükselme olan hastaların tanısında antiretroviral ilaca bağlı pankreatit her zaman düşünülmelidir sonucuna varılmıştır (182).

COVID-19 salgını sonrası birçok antiviral tedavide denenmiştir. Etkin bir aşı bulununcaya kadar tedavide en sık kullanılan ilaçlardan biri de favipiravirdir. Favipiravir bir ön ilaç olarak işlev görür ve aktif favipiravir-RTP olmak üzere hücre içinde ribozilasyon ve fosforilasyona uğrar. Favipiravir-RTP, sonuçta viral transkripsiyon ve replikasyonu önleyen RNA'ya bağlı RNA polimeraza bağlanır ve

onu inhibe eder. 2014 yılında favipiravir, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen grip vakalarını tedavi etmek için Japonya'da onaylanmıştır. Birkaç grip suşunu hedeflemedeki etkinliği göz önüne alındığında, diğer ülkelerde Ebola ve en son olarak COVID-19 dahil olmak üzere yeni virüsleri tedavi etmek için incelenmeye ve kullanılmaya devam etmektedir (183). Yan etki tespiti amacı ile köpekler, sıçanlar ve maymunları içeren tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, oral favipiravirin uygulanmasından sonraki dikkate değer bulgular şunları içermiştir: azalmış kırmızı kan hücresi (RBC) üretimi gibi hematopoietik dokular üzerindeki yan etkiler ve aspartat aminotransferaz gibi karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışlar (AST), alkalik fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve toplam bilirubin ve hepatositlerde artmış vakuolizasyon (183).

Ancak COVID-19 salgını ile insanlarda kullanımı artan favipiravir sonrası birçok merkezden ilaca bağlı olduğu düşünülen akut pankreatit vaka bildirimleri ortaya çıktı. E.H.M. Ejrarul ve ark yayınladığı bir çalışmada hafif şiddette COVID-19 geçiren bir hastada 7. günde akut pankreatit saptadıkları, etiyolojide herhangi bir etken bulamadıkları ve etken olarak favipiravirden şüphelendikleri yazılmaktaydı (155). Acherjya ve ark yayınladığı bir çalışmada ise pankreatit gelişen bir COVID-19 hastası anlatılmış, takipler sırasında pankreatite yol açan etkenin favipiravir olabileceği düşünülmüş ancak daha önce favipiravir ile pankreatit ilişkisine dair yeterli yayın ve veri olmadığı, hastanın pankreatit gelişimi öncesinde etiyolojide yer alabilecek farklı ilaçlar kullandığı ve SARS-CoV-2 virüsü ile pankreatitin ilişkisini ortaya koyan daha çok vaka bildirimi olduğu için vakanın COVID-19 enfeksiyonuna sekonder pankreatit olduğu düşünülmüştür (184). Bizim çalışmamızda ise 1 hastanın amilaz ve lipaz değerleri 3 katın üzerindedir ve yatış boyunca ilk yatış değerlerine göre kan değerleri artma eğiliminde olarak saptanmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için akut pankreatit için önemli olan semptomlara ve batin görüntülemelerine ulaşamamıştır. Hastanın 5 günlük kan takibi mevcut olup favipiravir kullandığı dönem boyunca kan değeri yükselme göstermiştir. Çalışmamıza dahil edilen diğer tüm hastalarda favipiravir kullanımı olmasına rağmen amilaz ve lipaz kan değerlerinde progresif yükselme saptanmamıştır. Progresif amilaz ve lipaz değerleri yükselen hastanın yüksek dozlarda pankreatit etiyolojisinde yer aldığı bilinen (185) steroid grubu ilaçları almış olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda

saptandığı gibi COVID-19 ilişkili pankreatit favipiravir ilişkili pankreatite göre literatürde de daha sık görülmektedir. Favipiravir ilacının hayvan çalışmalarında da pankreatit yaptığına yönelik bulgu bulunamamıştır (183).

Akut pankreatit dışında amilaz ve lipaz kan değerleri pankreas inflamasyonundan bağımsız olarak da yükselebilmektedir. Mesenter iskemi, kusma, peptik ülser perforasyonu, alkolizm, diabetes mellitus, gebelik, serebral tümörler, miyokart enfaktüsü, çeşitli ilaçlar ve AIDS hastalığı gibi nedenler amilaz ve lipaz kan değerlerinde yükseklik yapabilmektedir. Ekstrapankreatik nedenli amilaz-lipaz kan değer yükselmelerinin çoğunda normal aralığın üç katından fazla değer yükselmesi görülme de böbrek yetmezliği, malign tümörler, kolesistit ve özofajiti olan hastalarda normalin üç katından fazla amilaz ve lipaz yüksekliği görülebilmektedir. SARS-CoV-2 virüsü için reseptör görevi gören ACE2 proteini; kalp, böbrek, testis, akciğer, nazal ve oral mukoza, damar endoteli, mide, duodenum, jejunum ve ileum dahil olmak üzere ince bağırsağın tüm bölümlerinin enterositleri gibi bir çok dokuda eksprese edilmektedir. COVID-19 ile takip edilen hastalarda bu reseptörlere bağlanma sonucu olarak da amilaz yüksekliği oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tromboza yatkınlık yaptığı bildirilen SARS-CoV-2 virüsünün pankreasta direk inflamasyon yapmasının yanı sıra mezenter damarlar ve koroner damarlar gibi bölgelerde mikro/makro boyutlu trombüsler oluşturması, amilaz ve lipaz yüksekliği görülmesine neden olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamız çerçevesinde 1 yıllık zaman dilimi içerisinde COVID PCR pozitif saptanan 2104 hastanın 230'u hastaneye yatırılarak takip edilmiştir. Hastaneye yatışı yapılan hastalarda erkek/kadın cinsiyet oranı 2/1 olarak saptanmıştır. Hastaneye yatırılan 230 hastadan 56'sının en az 2 günlük amilaz ve lipaz değer takibi olup 41 hastada amilaz ve lipaz değeri normalin üstündedir. 32 hastanın amilaz ve lipaz değerleri gün geçtikçe gerileme eğilimi göstermiştir. 8 hastanın 3. günden itibaren gerileme görülmüştür. 1 hastanın ise takipleri boyunca amilaz

ve lipaz değerleri yükselme eğiliminde olmuştur. Amilaz ve lipaz değeri yatış sırasında 3 katın üzerinde olan hasta sayısı 3 olarak tespit edilmiştir. Bu üç hastadan 1'inin amilaz ve lipaz değeri 5 günlük takibi boyunca yükselme eğiliminde olarak saptanmıştır. Amilaz ve lipaz değeri yükselme eğiliminde olan hastanın yaşı 60 olarak saptanmış erkek bir hastadır. Pankreatit açısından anlamlı değer yüksekliğine sahip hasta sayısı 3 olup bu 3 hastadan birinde takipler boyunca amilaz ve lipaz değer yüksekliği devam etmiş, diğer 2 hastada erken dönemde kan değerleri normal aralığı gerilemiştir.

2. Çalışmamız sırasında takip edilen hastaların tamamına favipiravir başlanmış olup hastaların kan amilaz ve lipaz değerlerinin tedavi altında gerileme eğiliminde olması bu değer yüksekliklerinin favipiravirden bağımsız yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle bu değer yükseklikleri öncelikle COVID-19 enfeksiyonuna ve SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu diğer komplikasyonlara sekonder olarak geliştii düşünölmüştür.
3. Çalışmamız dahilinde yapılan analizlerde hastaların 4 günlük takibinde ölçölen kan amilaz değerler ortalamasının 1.gün için 51-80 arası yaşı grubunda, 2.gün, 3.gün ve 4.gün için ise 81 ve üzeri yaşı grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tüm yaşı gruplarında amilaz değerleri 2. günden itibaren düşme olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Analiz sonucuna göre erkeklerin amilaz değerleri 2.gün'de kadınlara göre daha yüksektir denilebilir. Lipaz değerleri ise hem yaşı hem de cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemiştir.
4. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için çoğu veriye ulaşamamış bulunmaktayız. Hastaların birçoğunun 2 ya da 3 günlük enzim takibi verilerine ulaşabildik. Akut pankreatit açısından tanıda önemli olan görüntölemelere ve batin muayene bulgularına ulaşamadık. Bu da çalışmamızın zayıf tarafını oluşturmaktadır.
5. COVID 19 sistemik bir enfeksiyondur. SARS-CoV-2 virüsü için reseptör görevi gören ACE2 proteini; kalp, böbrek, testis, akciğer, nazal ve oral mukoza, damar endoteli,mide, duodenum, jejunum ve ileum dahil olmak üzere ince bağırsağın tüm bölömlerinin enterositleri gibi bir çok dokuda eksprese edilmektedir. COVID-19 ile takip edilen hastalarda bu reseptörlere bağlanma sonucu olarak da amilaz yüksekliği oluşabilir.

6. 01/06/2020 ile 01/06/2021 tarihleri arasındaki 1 yıllık çalışma periyodumuzda Sivas Numune Hastanesi pandemi servislerinde yatan hastalarda favipiravire bağlı akut pankreatit açısından bir hastada şüphe duyulsa da akut pankreatit ile favipiravir arasında net bir ilişki saptamadık.
7. 01/06/2020 ile 01/06/2021 tarihleri arasındaki 1 yıllık çalışmamızda pandemi servislerinde yatan hastalarda en az 2 günlük kan takibi yapılabilen hastalardan 3 tanesinde amilaz ve lipaz değeri akut pankreatit açısından anlamlı düzeye yükselmiştir..Bu durum da en azından COVID-19 enfeksiyonunun erken döneminde pankreatit gelişme riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Literatürde Covid-19 enfeksiyonu ve pankreatit arasında net bir süre ilişkisi şu an için net olarak belirlenememiştir.

7. KAYNAKÇA

1. Director-General W. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. World Health Organization [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 4];(February):6–9. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Oct 4];395(10224):565–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620302518/fulltext>
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Oct 4];395(10223):507. Available from: </pmc/articles/PMC7135076/>
4. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Who. 2021 [cited 2021 Oct 6]. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
5. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;41(10):618–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.06.012>
6. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Oct 11];10(6). Available from: </pmc/articles/PMC6613863/>
7. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 6];108(9):1400–15. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/09000/American_College_of_Gastroenterology_Guideline_.6.aspx
8. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 SUPPL. 2).
9. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(7):975–9.

10. Garner MM, Ramsell K, Morera N, Juan-Sallés C, Jiménez J, Ardiaca M, et al. Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret (*Mustela putorius*). *Vet Pathol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2021 Oct 11];45(2):236–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424841/>
11. Wills SE, Beaufrère HH, Brisson BA, Fraser RS, Smith DA. Pancreatitis and Systemic Coronavirus Infection in a Ferret (*Mustela putorius furo*). *Comp Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Oct 11];68(3):208. Available from: [/pmc/articles/PMC6008714/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3008714/)
12. Merino PLH. Developmental biology of the pancreas. [Internet]. Vol. 40, Cell biochemistry and biophysics. *Cell Biochem Biophys*; 2004 [cited 2021 Oct 13]. p. 127–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289649/>
13. Pankreas Anatomisi, Embriyolojisi, Gelişimi | turkcerrahi.com [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-anatomisi-embriyolojisi-gelisimi/>
14. Leung PS. The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas. 2010 [cited 2021 Oct 14];690. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9060-7>
15. Longnecker DS. Anatomy and Histology of the Pancreas. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base*. 2021;
16. Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. *Surg*. 2016 Jun 1;34(6):261–5.
17. Olmsted WW. The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology, and Diseases. *Radiology*. 1986 Nov;161(2):446–446.
18. D. E. Bockman; Department of Cellular Biology and Anatomy, Medical College of Georgia, Augusta G 30912. the pancreas biology pathobiology and disease.
19. Satou A, Nakamura H. Pancreas : anatomy, diseases, and health implications. 2012;
20. Smith ME, Morton DG. PANCREAS: EXOCRINE FUNCTIONS. *Dig Syst* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2021 Oct 16];71–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702033674000050>
21. Pankreas Fizyolojisi, Histolojisi | turkcerrahi.com [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas->

fizyolojisi-histolojisi/

22. Fusco J, El-Gohary Y, Gittes GK. Anatomy, Physiology, and Embryology of the Pancreas. Shackelford's Surg Aliment Tract, 2 Vol Set. 2019 Jan 1;1062–75.
23. Howard JM, Hess W. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. Hist Pancreas Myster a Hidden Organ. 2002;
24. The Greek and Latin Roots of English - Tamara M. Green - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2021 Oct 18]. Available from:
https://books.google.com.tr/books?id=6gknyzq0uD8C&printsec=frontcover&dq=isbn:9780742547803&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
25. Ramírez-Domínguez M. Historical background of pancreatic islet isolation. Adv Exp Med Biol. 2016;938.
26. O'Reilly DA, Kingsnorth AN. A brief history of pancreatitis [Internet]. Vol. 94, Journal of the Royal Society of Medicine. J R Soc Med; 2001 [cited 2021 Oct 18]. p. 130–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285794/>
27. Navarro S. Historical review of our knowledge of acute pancreatitis. Gastroenterol y Hepatol (English Ed. 2018 Feb 1;41(2):143.e1-143.e10.
28. Lee SY, Goh BKP, Chan CY. Etiology, pathogenesis, and diagnostic assessment of acute pancreatitis. Blumgart's Surg Liver, Biliary Tract Pancreas Sixth Ed. 2017 Jan 1;1–2:883-896.e3.
29. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: Current perspectives on diagnosis and management [Internet]. Vol. 11, Journal of Inflammation Research. J Inflamm Res; 2018 [cited 2021 Oct 18]. p. 77–85. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563826/>
30. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017 Aug 15;16(4):424–30.
31. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):85–96.
32. Kaphalia BS. Early Biomarkers of Acute and Chronic Pancreatitis. Biomarkers Toxicol. 2019 Jan 1;341–53.

33. Lévy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, Thévenot T, Frossard JL, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: Multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology*. 2005 Jan 1;5(4–5):450–6.
34. Shen H-N, Wang W-C, Lu C-L, Li C-Y. Effects of Gender on Severity, Management and Outcome in Acute Biliary Pancreatitis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Feb 28 [cited 2021 Oct 19];8(2):e57504. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057504>
35. Van Geenen EJM, Van Der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2010 [cited 2021 Oct 19]. p. 495–502. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2010.114>
36. Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-Bréard AG, Marques F, Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. Vol. 156, *Journal of Visceral Surgery*. Elsevier Masson; 2019. p. 113–25.
37. Apte M V., RC P, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury [Internet]. Vol. 17, *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 2003 [cited 2021 Oct 19]. p. 593–612. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828957/>
38. Masamune A. Alcohol Misuse and Pancreatitis: A Lesson from Meta-Analysis. *EBioMedicine*. 2015 Dec 1;2(12):1860–1.
39. Yadav D. Reassessing the Risk of Pancreatitis with Alcohol. *Pancreas*. 2016 Jul 1;45(6):781–2.
40. Apte M V., Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 20];25(12):1816–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091991/>
41. Lagattolla N. Acute pancreatitis. In: *Campion EW, editor. Key Topics in General Surgery* [Internet]. *N Engl J Med*; 2002 [cited 2021 Oct 20]. p. 8–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959604/>
42. Acute Pancreatitis: Introduction. Vanden Heuvel JP *Acute Pancreat Introd Gastroenterol*. 2013;

43. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Infectious causes of acute pancreatitis. In: *Gastrointestinal Diseases and Their Associated Infections*. Elsevier; 2019. p. 55–66.
44. Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis [Internet]. Vol. 2018, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2018 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [/pmc/articles/PMC6083537/](#)
45. Twilla JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 Oct 20];69(3):213–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261942/>
46. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline - Updated June 2014 [Internet]. Vol. 46, *Endoscopy*. 2014 [cited 2021 Oct 20]. p. 799–815. Available from: <http://dx.doi.org/>
47. Harper SJF, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis [Internet]. Vol. 48, *Annals of Clinical Biochemistry*. *Ann Clin Biochem*; 2011 [cited 2021 Oct 20]. p. 23–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926469/>
48. Sharbidre KG, Galgano SJ, Morgan DE. Traumatic pancreatitis. *Abdom Radiol* 2019 455 [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Oct 20];45(5):1265–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-019-02241-7>
49. Dupuis CS, Baptista V, Whalen G, Karam AR, Singh A, Wassef W, et al. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointest Interv*. 2013 Jun 1;2(1):36–46.
50. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis [Internet]. Vol. 101, *American Journal of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol*; 2006 [cited 2021 Oct 20]. p. 2379–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032204/>
51. Slawinski CGV, O'Reilly DA. Management of acute pancreatitis:a practical guide. *Br J Hosp Med* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Oct 20];78(11):C171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29111805/>
52. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, Dimagno EP. What Is the Best Biochemical Test to Diagnose Acute Pancreatitis? A Prospective Clinical Study. *Mayo Clin Proc*. 1996 Dec 1;71(12):1138–44.

53. Gomez D, Addison A, Rosa A De, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required? *BMJ Open* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];2(5):e001471. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001471>
54. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yener. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: Acute pancreatitis [Internet]. Vol. 96, Diagnostic and Interventional Imaging. *Diagn Interv Imaging*; 2015 [cited 2021 Oct 21]. p. 151–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512896/>
55. Thoeni RF. Imaging of Acute Pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 2015 Nov 1;53(6):1189–208.
56. Xiao B, Zhang X-M. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis. *World J Radiol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Oct 21];2(8):298. Available from: [/pmc/articles/PMC2999333/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2999333/)
57. Miller FH, Keppke AL, Dalal K, Ly JN, Kamler VA, Sica GT. MRI of pancreatitis and its complications: Part I, acute pancreatitis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2004 [cited 2021 Oct 21];183(6):1637–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15547203/>
58. Štabuc B, Drobne D, Ferkolj I, Gruden A, Jereb J, Kolar G, et al. Acute biliary pancreatitis: Detection of common bile duct stones with endoscopic ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2021 Oct 21];20(12):1171–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18989141>
59. Liu CL, Lo CM, Chan JKF, Poon RTP, Lam CM, Fan ST, et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: A prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2001 [cited 2021 Oct 21];54(3):325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522972/>
60. Şurlin V, Săftoiu A, Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov 28 [cited 2021 Oct 21];20(44):16544–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25469022/>
61. Canlas KR, Branch MS. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis [Internet]. Vol. 13, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2007 [cited 2021 Oct 21]. p. 6314–20. Available from: [/pmc/articles/PMC4205448/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/184205448/)

62. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Oct 22];62(1):102–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100216/>
63. Thoeni RF. The revised atlanta classification of acute pancreatitis: Its importance for the radiologist and its effect on treatment [Internet]. Vol. 262, *Radiology*. Radiology; 2012 [cited 2021 Oct 22]. p. 751–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357880/>
64. Morgan DE. Imaging of Acute Pancreatitis and Its Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Oct 22];6(10):1077–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18928934/>
65. Van Dijk SM, Hallensleben NDL, Van Santvoort HC, Fockens P, Van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: Recent advances through randomised trials [Internet]. Vol. 66, *Gut*. Gut; 2017 [cited 2021 Oct 22]. p. 2024–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838972/>
66. Frey C, Reber HA. Clinically based classification system for acute pancreatitis [Internet]. Vol. 8, *Pancreas*. Pancreas; 1993 [cited 2021 Oct 22]. p. 738–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255888/>
67. Türkvan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yüce G. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 2: Complications of acute pancreatitis [Internet]. Vol. 96, *Diagnostic and Interventional Imaging*. Diagn Interv Imaging; 2015 [cited 2021 Oct 22]. p. 161–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703377/>
68. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 27];144(6):1272–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622137/>
69. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2021 Oct 27];75(10):1513–20. Available from: www.aafp.org/afp.
70. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2000 May [cited 2021 Oct 27];20(4):367–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10824690/>

71. Sun B, Li H-L, Gao Y, Xu J, Jiang H-C. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: evaluation and prevention. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2021 Oct 27];9(5):1102. Available from: [/pmc/articles/PMC4611382/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11021102/)
72. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 1989 [cited 2021 Oct 27];76(2):177–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2467718/>
73. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Oct 27];104(1):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19098865/>
74. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A BH. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 1997 [cited 2021 Oct 27];41(6):832–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462219/>
75. RANSON JHC, RIFKIND KM, ROSES DF, FINK SD, ENG K, ARTHUR LOCALIO S. Objective Early Identification of Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1974 [cited 2021 Nov 2];61(6):443–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4835417/>
76. Alsfasser G, Rau BM, Klar E. Scoring of human acute pancreatitis: state of the art. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Nov 2];398(6):789–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680979/>
77. Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE.. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* [Internet]. 1993 Aug [cited 2021 Nov 2];14(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8409572/>
78. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1981 [cited 2021 Nov 2];9(8):591–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7261642/>
79. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 [cited 2021 Nov

- 2];13(10):818–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/>
80. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1989 Jul 22 [cited 2021 Nov 2];2(8656):201–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2568529/>
 81. Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, Yadav D, Whitcomb DC. Risk and Markers of Severe Acute Pancreatitis [Internet]. Vol. 36, *Gastroenterology Clinics of North America*. Gastroenterol Clin North Am; 2007 [cited 2021 Nov 2]. p. 277–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17533079/>
 82. Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT. *Radiology* [Internet]. 1985 [cited 2021 Nov 2];156(3):767–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4023241/>
 83. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology* [Internet]. 1990 [cited 2021 Nov 2];174(2):331–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296641/>
 84. Morteale KJ, Wiesner W, Intriore L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: Improved correlation with patient outcome. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 2];183(5):1261–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505289/>
 85. Talukdar R, Vege SS. Recent Developments in Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov 1;7(11 SUPPL.):S3–9.
 86. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Oconnell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Nov 2];105(2):435–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861954/>
 87. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun 1;7(6):702–5.
 88. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013

- [cited 2021 Nov 3];108(9):1400–15. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/09000/American_College_of_Gastroenterology_Guideline_.6.aspx
89. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2021 Nov 3];93(11):2130–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820385/>
 90. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016 Sep 1;16(5):698–707.
 91. Lim CLL, Lee W, Liew YX, Tang SSL, Chlebicki MP, Kwa ALH. Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Nov 3];19(3):480–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25608671/>
 92. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 3];18(3):279–84. Available from: [/pmc/articles/PMC3261546/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25608671/)
 93. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, Barnes E, Guthrie JA, Spark JL, vd. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 1998 [cited 2021 Nov 3];42(3):431–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577354/>
 94. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: A prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition*. 2015 Jan 1;31(1):171–5.
 95. Bakker OJ, Van Brunschot S, Van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, vd.. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 20 [cited 2021 Nov 3];371(21):1983–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25409371/>
 96. Eckerwall GE, Tingstedt BB., Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Nov 3];26(6):1000–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888888/>

- 3];26(6):758–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17719703/>
97. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHEE II $\geq$ 6). *Pancreatology*. 2003 Jan 1;3(5):406–13.
 98. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: Results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 3];84(12):1665–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9448611/>
 99. Fan S-T, Lai E, Mok F, Lo C-M, Zheng S-S, Wong J. Early Treatment of Acute Biliary Pancreatitis by Endoscopic Papillotomy. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Jan 28 [cited 2021 Nov 4];328(4):228–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8418402/>
 100. Dwivedi DN. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *Trop Gastroenterol* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 4];18(3):114–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8995085/>
 101. Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, et al. Early Endoscopic Intervention Versus Early Conservative Management in Patients With Acute Gallstone Pancreatitis and Biliopancreatic Obstruction: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Nov 4];245(1):10. Available from: </pmc/articles/PMC1867927/>
 102. Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne T V. Early Ductal Decompression Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis With Ampullary Obstruction: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Nov 4];243(1):33. Available from: </pmc/articles/PMC1449963/>
 103. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [Internet]. Vol. 91, *International Journal of Infectious Diseases*. *Int J Infect Dis*; 2020 [cited 2021 Nov 9]. p. 264–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953166/>
 104. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from

- Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2021 Nov 9];382(8):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
105. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2021 Nov 9]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
 106. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors [Internet]. Vol. 174, *Annals of internal medicine*. *Ann Intern Med*; 2021 [cited 2021 Nov 9]. p. 69–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941052/>
 107. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Nov 9];69(6):1010–8. Available from: <https://gut.bmj.com/content/69/6/1010>
 108. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Who. 2021 [cited 2021 Nov 9]. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
 109. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Nov 9]. p. 1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
 110. Lazzarini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Global Health*. *Lancet Glob Health*; 2020 [cited 2021 Nov 9]. p. e641–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199072/>
 111. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 9];26(5):672–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296168/>

112. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China [Internet]. Vol. 145, *Pediatrics*. Pediatrics; 2020 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179660/>
113. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 9];55(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234466/>
114. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses [Internet]. Vol. 24, *Trends in Microbiology*. Trends Microbiol; 2016 [cited 2021 Nov 9]. p. 490–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27012512/>
115. ICTV [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
116. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DAJ. Effects of a “new” human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* [Internet]. 1967 Sep 23 [cited 2021 Nov 10];3(5568):767. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1843247/>
117. Bradburne AF. Antigenic relationships amongst coronaviruses. *Arch Gesamte Virusforsch* [Internet]. 1970 Sep [cited 2021 Nov 10];31(3–4):352–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4321451/>
118. Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. 1966 [cited 2021 Nov 10];121(1):190–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4285768/>
119. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1967 [cited 2021 Nov 10];57(4):933–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC224637/>
120. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [Internet]. Vol. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nat Rev Microbiol; 2019 [cited 2021 Nov 10]. p. 181–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/>
121. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s

- Republic of China, in February, 2003. *Lancet* [Internet]. 2003 Oct 25 [cited 2021 Nov 10];362(9393):1353–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585636/>
122. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Nov 8 [cited 2021 Nov 10];367(19):1814–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075143/>
 123. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2021 Nov 10];579(7798):270–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
 124. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized with COVID-19 [Internet]. Vol. 181, *JAMA Internal Medicine*. *JAMA Intern Med*; 2021 [cited 2021 Nov 10]. p. 379–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902580/>
 125. Prevention C for DC and. People with Certain Medical Conditions. *Centers Dis Control Prev* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 10];1–6. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
 126. Zhang H, Wang L, Chen Y, Wu Q, Chen G, Shen X, et al. Outcomes of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in 107 patients with cancer from Wuhan, China. *Cancer*. 2020 Sep 1;126(17):4023–31.
 127. Yue H, Bai X, Wang J, Yu Q, Liu W, Pu J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 10];9(4):1404–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692208/>
 128. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2021 Nov 10];382(13):1199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/>
 129. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021

- Nov 10];395(10223):514–23. Available from: [/pmc/articles/PMC7159286/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/)
130. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Nov 10];172(9):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/>
 131. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
 132. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Nov 10];323(11):1061. Available from: [/pmc/articles/PMC7042881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/)
 133. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Nov 10];395(10223):497–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
 134. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2021 Nov 10];69(24):759–65. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>
 135. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2020 [cited 2021 Nov 10]. p. 1612–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/>
 136. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza — Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2021 Nov 10];69(42):1528–34. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6942e3.htm>
 137. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The*

- Lancet. Lancet; 2020 [cited 2021 Nov 10]. p. 1033–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
138. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Nov 10];173(6):499–501. Available from: [/pmc/articles/PMC7224607/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/)
 139. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2021 Nov 10];382(24):2372–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302078/>
 140. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Nov 12];296(2):E72–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717/>
 141. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Nov 12];17(6):701–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283052/>
 142. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Nov 12];296(2):E32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101510/>
 143. Huang Y, Cheng W, Zhao N, Qu H, Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Nov 12];20(9):1010–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222164/>
 144. He JL, Luo L, Luo ZD, Lyu JX, Ng MY, Shen XP, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 12];168:105980. Available from: [/pmc/articles/PMC7172864/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/)
 145. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics) [Internet]. Vol. 35, *New Microbes and New Infections*. New Microbes New Infect; 2020 [cited 2021 Nov 12].

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322401/>

146. Group RC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2021 Nov 12];384(8):693–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>
147. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Nov 12];71(15):732–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/>
148. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Nov 12];383(21):2041–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706953/>
149. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Nov 12];6(10):1192–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346491/>
150. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 12];21(1):39–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069281/>
151. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2021 Nov 12];383(20):1920–31. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2022483>
152. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Nov 12];383(27):2603–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>
153. BURUK K, OZLU T. New Coronavirus: SARS-COV-2. *Mucosa* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2021 Dec 28];3(1):1–4. Available from:

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/mucosa/706906>

154. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Dec 28];115(5):766–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287140/>
155. Ejrarul Alam Khan AHM, Hoque MM, Mallik MU, Basu KC, Hasan MM, Mahmud I, et al. Favipiravir induced acute pancreatitis in a covid-19 patient. *J Med*. 2021;22(1):69–71.
156. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Dec 28];159(1):367–70. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520304091/fulltext>
157. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection [Internet]. Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier; 2020 [cited 2021 Dec 28]. p. 2128-2130.e2. Available from: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356520305371/fulltext>
158. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. 2020;(January):19–21.
159. Brat GA, Weber GM, Gehlenborg N, Avillach P, Palmer NP, Chiovato L, et al. International Electronic Health Record-Derived COVID-19 Clinical Course Profiles: The 4CE Consortium. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun 8 [cited 2021 Dec 28];2020.04.13.20059691. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20059691v5>
160. Bonney GK, Gao Y, Chew CA, Windsor JA. SARS-COV-2 associated acute pancreatitis: Cause, consequence or epiphenomenon? *Pancreatology*. 2020 Jul 1;20(5):1017–8.
161. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Dec 28];10(3):153–8. Available from: <https://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/858>

162. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Dec 28];47(3):193–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-009-0109-4>
163. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, Pedersen UG, Karstensen JG, Novovic S, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology*. 2020 Jun 1;20(4):665–7.
164. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020 265 [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2021 Dec 30];26(5):681–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6>
165. Mahajan S, Caraballo C, Li SX, Dong Y, Chen L, Huston SK, et al. SARS-CoV-2 Infection Hospitalization Rate and Infection Fatality Rate Among the Non-Congregate Population in Connecticut. *Am J Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Dec 31];134(6):812-816.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617808/>
166. Tunheim G, Gunnar Øyvind Isaksson R, Tran T, Kran AMB, Andersen JT, Vaage EB, et al. Trends in seroprevalence of SARS-CoV-2 and infection fatality rate in the Norwegian population through the first year of the COVID-19 pandemic. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 31]; Available from: </pmc/articles/PMC8652705/>
167. Sahraian MA, Azimi A, Navardi S, Ala S, Naser Moghadasi A. Evaluation of the rate of COVID-19 infection, hospitalization and death among Iranian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Dec 31];46:102472. Available from: </pmc/articles/PMC7456295/>
168. Yalçın MS, Kara B, Ölmez Ş, Yalakı S, Türk NAÖZ, Taşdoğan BE, et al. Klinik Araştırma Akut Pankreatit Epidemiyoloji Güncellemesi : 335 Vakanın Retrospektif Analizi. 2016;21(4):200–3.
169. Demiral G, Yener O, Aksoy F, ÇelİK Y. Akut pankreatitli hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Derg*. 2011;26(1):4–9.
170. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-

- 19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 8];65:101205. Available from: [/pmc/articles/PMC7604159/](#)
171. Hua W, Xiaofeng L, Zhenqiang B, Jun R, Ban W, Liming L. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jan 8];41(2):297–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/>
172. CDC, Washington State Report First COVID-19 Death | CDC Online Newsroom | CDC [Internet]. [cited 2022 Jan 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0229-COVID-19-first-death.html>
173. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2022 Jan 3];369(6500):208. Available from: [/pmc/articles/PMC7223792/](#)
174. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2022 Jan 9];69(24):759–65. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>
175. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jan 9];159(1):81–95. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520304480/fulltext>
176. Anand ER, Major C, Pickering O, Nelson M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient. *Br J Surg* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2022 Jan 9];107(7):e182–e182. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/107/7/e182/6094061>
177. Gupta A, Bansal DP, Rijhwani P, Singh V. A Case Report on Acute Pancreatitis in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Cureus* [Internet]. 2021 Apr 22 [cited 2022 Jan 9];13(4). Available from: <https://www.cureus.com/articles/53482-a-case-report-on-acute-pancreatitis-in-a-patient-with-coronavirus-disease-2019-covid-19-pneumonia>
178. Eyal S, Eitan S. Drug-induced pancreatitis : incidence, management and prevention. *Drug Saf* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Jan 9];31(10):98–100. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18759507/>

179. Johnston DH, Cornish AL. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1959 Aug 22 [cited 2022 Jan 9];170(17):2054–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13672798/>
180. Kierland RR, Hines EA. Cortisone and corticotropin (acth) in treatment of scleroderma. *A M A Arch Dermatology Syphilol*. 1951;64(5):549–54.
181. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJS. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2022 Jan 9];17(7):887–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656691/>
182. Oliveira NM ejia., Ferreira FA ugust. Y, Yonamine RY um., Chehter EZ imber. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Jan 9];12(1):112–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728257/>
183. COMPOUND SUMMARY. Favipiravir | C₅H₄FN₃O₂ - PubChem [Internet]. PubChem. 2021 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
184. Acherjya GK, Rahman MM, Islam MT, Alam AS, Tarafder K, Rahman MM, et al. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient: An unusual presentation. *Clin Case Reports* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 6];8(12):3399–406. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.3412>
185. Yoshizawa Y, Ogasa S, Izaki S, Kitamura K. Corticosteroid-induced pancreatitis in patients with autoimmune bullous disease: case report and prospective study. *Dermatology* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 6];198(3):304–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10393460/>