

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT PANKREATİT TANILI OLGULARDA, BAŞVURUDAKİ
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE KLİNİK SEYİR ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Bircan TUĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Altuğ ŞENOL**

ISPARTA-2019

TEŞEKKÜR

Bu zorlu tez sürecimin her aşamasında değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, pozitif enerjisi ile bize daima güç veren, çalışkanlığı ile bizlere örnek olan, kıymetli bilim insanı tez danışmanım Prof. Dr. Altuğ ŞENOL'a,

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, tecrübe ve insanîyetleri ile bizlerin daima yanında olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN'e, Prof. Dr. Barış AFŞAR'a, Prof. Dr. Rengin Elşürer AFŞAR'a, Doç. Dr. Hakan KORKMAZ'a, Doç. Dr. Bülent ÇETİN'e, Dr. Öğretim Görevlisi Emine Güçhan ALANOĞLU'na, Dr. Öğretim Görevlisi Demircan ÖZBALCI'ya, Dr. Öğretim Görevlisi Seyfullah KAN'a,

Özellikle tez sürecim olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca varlıklarını her daim yanımda hissettiğim arkadaşlarım Dr. Fatma GÜR HATİP, Dr. Ahmet Yunus HATİP, Dr. Hande EROĞLU, Dr. İsmet EROĞLU, Dr. Burçin ÖZKART, Dr. Süleyman DİKER, Dr. Bora TORUS, Dr. Özgür Timuçin KUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimimizde beraber efor sarfettiğimiz, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum, herbirinin gönlümde özel yeri olan birbirinden kıymetli asistan arkadaşlarıma,

İç Hastalıkları ABD hemşireleri, sekreterleri ve tüm çalışanlarına,

Endoksopi ünitesinin tüm çalışanlarına,

Hekim olmanın ne demek olduğunu bizlere öğreten, tıp ilmi ile beraber hayata dair tecrübelerini bizlerle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, her zaman biz asistan hekimlerin yanında olan ve bizlere her konuda destek veren Anabilim Dalı Başkanımız, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muhammed Cem KOÇKAR'a,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, desteklerini hep arkamda hissettiğim sevgili aileme ve varlığı ile bana güç veren hayat arkadaşım, biricik eşim Dr. Hatice ÇELİK TUĞLU'ya

sonsuz teşekkürler...

Isparta/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreasın Anatomisi.....	3
2.1.1. Pankreasın Bölümleri.....	3
2.1.2. Pankreasın Damarları.....	4
2.1.3. Pankreasın Lenfatikleri	4
2.1.4. Pankreasın Sinirleri.....	5
2.1.5. Pankreasın Kanalları	5
2.2. Pankreasın Fizyolojisi	5
2.2.1. Endokrin Fonksiyonu.....	5
2.2.2. Ekzokrin Fonksiyonu	6
2.3. Akut Pankreatit	7
2.3.1. Tanım ve İnsidans	7
2.3.2. Etiyoloji	8
2.3.3. Patofizyoloji.....	11
2.3.4. Tanı	12
2.3.4.1. Klinik Bulgular.....	12
2.3.4.2. Laboratuvar Testleri	13
2.3.4.3. Radyolojik Bulgular	16
2.4. Akut Pankreatitin Şiddetinin Değerlendirilmesi	17
2.4.1. Ranson Kriterleri	18
2.4.2. APACHE-II Skorlaması	19
2.4.3. Imrie Kriterleri.....	20
2.4.4. BISAP (Bedside index of severity in acute pancreatitis).....	21
2.4.5. BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru).....	21
2.5. Akut Pankreatit Sınıflaması.....	21
2.6. Akut Pankreatitte Komplikasyonlar	22

2.6.1. Lokal Komplikasyonlar	22
2.6.2. Sistemik Komplikasyonlar.....	24
2.7. Hematolojik Parametreler.....	26
2.7.1. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	26
2.7.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO).....	26
2.7.3. Platelet / Lenfosit Oranı (PLO).....	28
2.7.4. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	28
3. MATERYAL METOD	30
3.1. Araştırmanın Tipi	30
3.2. Etik Kurul Onayı	30
3.3. Araştırmanın Örneklemi ve Hastaların Seçimi.....	30
3.3.1 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri:	32
3.4. İstatistiksel Analiz	32
5. BULGULAR	34
5.1. Hastalara Ait Özellikler.....	34
5.1.1. Cinsiyet	34
5.1.2. Yaş	34
5.1.3. Ek Hastalıklar	35
5.2. Pankreatite Ait Özellikler	36
5.2.1. Etiyolojisi.....	36
5.2.2. Aylara Göre Dağılım	36
5.2.3. Ranson Skorları	37
5.2.4. Yatış Süresi	38
5.2.5. Nekroz Varlığı ve Yoğun Bakım Yatışı	38
5.2.6. Mortalite	38
5.3. Pankreatit ile Laboratuvar Verileri Arasındaki İlişki	39
5.4. Diğer Laboratuvar Parametreleri ile Pankreatit İlişkisi.....	47
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
ÖZET.....	67
ABSTRACT	68
KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
Alb	: Albümin
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALK	: Alkalen Fosfataz
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II)
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BISAP	: Akut Pankreatit Şiddet İndeksi (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu (Blood Ure Nitrogen)
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif Protein
D.Bil	: Direk Bilirubin
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatiko Grafi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
fL	: Femtolitre
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GKS	: Glaskow Koma Skalası
Glu	: Glukoz
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin

K	: Potasyum
Kre	: Kreatinin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MON	: Monosit
MPV	: Ortalama Platelet Volumü (Mean Platelet Volume)
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	: Manteyik Rezonans Görüntüleme
MOF	: Multi organ yetmezliği (Multi organ failure)
Na	: Sodyum
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PLO	: Trombosit/Lenfosit Oranı
PLT	: Trombosit (Platelet)
PP	: Pankreatik polipeptit
RDW	: Kırmızı kan hücresi dağılım hacmi (Red Blood Cell Distribution Width)
SAP	: Ciddi Akut Pankreatit (Severe Acute Pancreatitis)
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)
SVO	: Serebro Vasküler Olay
T.Bil	: Total Bilirubin
TNF	: Tümör nekrozis faktör
T.Prot	: Total Protein
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Akut Pankreatit Etiyolojisinde Enfeksiyöz Nedenler	9
Tablo 2. Ranson Kriterleri	19
Tablo 3. APACHE II skorlama sistemi	20
Tablo 4. BISAP kriterleri	21
Tablo 5. Cinsiyete göre biliyer ve nonbiliyer pankreatit oranları.	34
Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet ilişkisi.	35
Tablo 7. Vakaların sahip olduğu ek hastalıklar.	35
Tablo 8. Akut pankreatit etiyojisine göre sınıflama.	36
Tablo 9. Aylara göre akut pankreatit tanısı alan hasta dağılımı.	37
Tablo 10. Hastaların Ranson skoruna göre dağılımı.	37
Tablo 11. Ranson skorları ve yatış gün sayısı arasındaki ilişki.....	38
Tablo 12. Pankreatit şiddetine göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi	39
Tablo 13. Yatış süresi ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.	40
Tablo 14. Biliyer akut pankreatit tanılı hastaların hastalık şiddeti ve laboratuvar ilişkisi.	41
Tablo 15. Nonbiliyer akut pankreatit tanılı hastaların hastalık şiddeti ve laboratuvar ilişkisi.	42
Tablo 16. Nekrotizan ve nonnekrotizan olgularda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 17. Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit tanılı vakaların yatış günleri arasındaki ilişki.	44
Tablo 18. Hastalık şiddeti ve yoğun bakıma yatış ilişkisi.	44
Tablo 19. Yoğun bakıma yatış ve laboratuvar verileri ilişkisi.	45
Tablo 20. Post-ERCP pankreatit tanılı vakaların, diğer vakalar ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi.	46
Tablo 21. Hastalık şiddeti ve post-ERCP pankreatit ilişkisi.	46
Tablo 22. Exitus olan ve olmayan hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 23. Tüm laboratuvar parametreleri ile hastalık şiddetinin ilişkisi.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pankreasın anatomik yerleşimi.....	3
---	---



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit, pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve bunun sonucunda yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize, genellikle karın ağrısı ile kendini gösteren, lokal ve sistemik komplikasyonların gelişebildiği bir hastalıktır.

Akut pankreatit hafif, kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan yaşamı ileri derece tehdit eden, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen farklı klinik görünümle karşılaşmaya çıkan, yüksek morbidite ve mortalite gösteren, sık görülen bir hastalıktır (1, 2).

Akut pankreatit insidansı 100 000 de 4,9-35 arasında değişmektedir. Hastalığın görülme sıklığı incelendiğinde; cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık bulunmamaktadır, siyahilerde beyazlara göre yaklaşık 3 misli daha sık görülmektedir, en çok 30-60 yaşları arasında görülmektedir (3, 4). Tüm dünyada en sık iki etiyoloji %35-40 ile safra taşları ve %30-35 ile alkol kullanımıdır (5-7). Ülkemizde akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıdır (8-10). %80 hastada klinik hafif seyredip ciddi morbidite oluşturmazken, %20 hastada şiddetli seyretmekte, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Amerika'da çalışmalarda her yıl 300 000'den fazla hastanın hastaneye yatış nedeni olarak bulunmuştur. Hastaneye yatan bu olguların yaklaşık 20 000'i ölmektedir (11-13). Literatürde mortalite oranının %3 ila %17 arasında değiştiği bildirilmiştir (14, 15). Klinik olarak daha şiddetli seyreden nekrotizan pankreatit hastalarında ölüm oranı; steril nekrozda %12, enfekte nekrozda %30 ve çoklu organ yetmezliği olanlarda %47'ye kadar yükselmektedir (16, 17). Tıp ve teknolojiye gelişmeler sonucunda akut pankreatitte mortalite oranları ortalama %10'lardan %2,1-7,8'lere kadar gerilemiş olsa da mevcut tabloyla bile akut pankreatit potansiyel olarak ölümcül bir durumdur (3, 18).

İlk defa uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında yapılmış ve sonrasında çeşitli sınıflamalar gündeme gelmiştir. Günümüzde aktif olarak kullanılan Atlanta sınıflama sistemi 1993 yılında Atlanta Sempozyumu'ndan sonra uygulamaya girmiştir. O dönemde hafif ve şiddetli akut pankreatit diye iki sınıfa ayrılmış ancak 2013'te revize edilerek kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal komplikasyonlar ile

karakterize bir ara sınıf tanımlanmıştır (19). Ranson kriterleri prognozu değerlendirmeye yönelik en sık kullanılan ve en çok bilinen klinik kriterlerden biridir. 1976'da Ranson ve arkadaşları tarafından akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle tanımlanmıştır. Başlangıçta toplam 11 parametre olan bu objektif kriterlerin 5'i hastanın ilk başvurusu esnasında, geri kalan 6'sı ise başvurudan 48 saat sonra ölçülmekteydi. Zamanla kriterler 10'a düşürülerek biliyer pankreatite uygun hale getirilmiştir. Ranson kriterlerinde her bir parametreye bir puan verilir, skor arttıkça prognoz kötüleşmekte ve mortalite artmaktadır. Toplam puanı 3'den az olan hastalar hafif pankreatit grubuna girer ve mortalite %1.2 iken majör komplikasyon insidansı %3.7 olarak bulunmuştur. Üç veya daha fazla puan alan hastalar şiddetli pankreatit grubuna girer, bu tabloda da morbidite ve mortalite oranı %62'lere kadar çıkmaktadır.

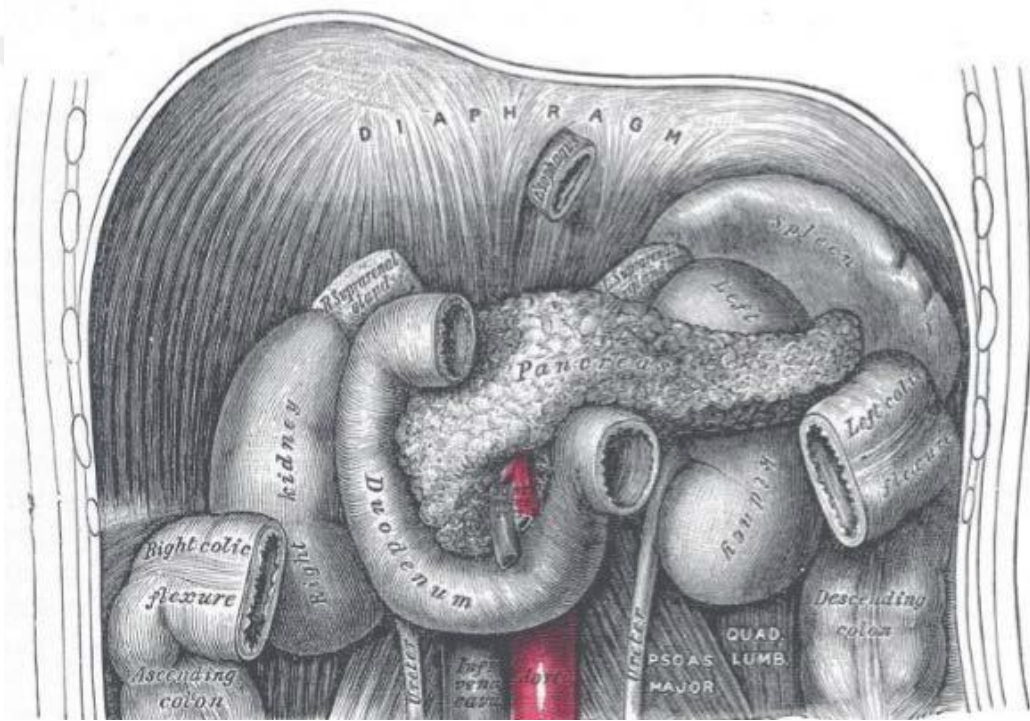
Hemogram parametreleri inflamatuvar olaylarda anlamlı değişiklikler oluşturan, basit, bir çok merkezde rahatlıkla bakılabilen tetkiklerdir (20-22). Nötrofil / lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım aralığı (RDW), platelet / lenfosit oranı (PLO) ve trombosit (PLT) gibi parametreler inflamasyonu göstermesi, kolay olması, hızlı çalışılabilmesi nedeniyle; inflamatuvar süreçler barındıran malignite, serebro vasküler olaylar, kalp yetmezliği, pnömoni, pulmoner emboli, pankreatit gibi hastalıklarda hastalık şiddetini ve mortalitesini gösterip gösteremeyeceği incelenmiştir (23-29).

Kayda değer mortalite ve morbidite oranlarına sahip akut pankreatit hastalığında tanı konulduktan sonra prognozunun erken dönemde belirlenmesi; hem hastada yatırılarak verilebilecek en uygun tedavinin seçilmesinde hem de gelişebilecek morbidite ve mortaliteye engel olunması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla ucuz ve invazif olmayan biyomarkerların günlük uygulamada kullanıma girmesi akut pankreatit tanılı hastaların yönetiminde büyük fayda ve daha uygun maliyet sağlayacaktır. Bizde çalışmamızda son dönemde birçok inflamatuvar hastalıkta prognostik önemi incelenmiş ve gösterilmiş olan bu değerler ile pankreatit şiddetinin ilişkisini ve bu markerların hastalığın prognozunu tahminde kullanılıp kullanılmayacağını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Anatomisi

Pankreas 1. ve 2. lomber vertebra hizasında olup, karın arka duvarında, genellikle hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin bir bireyde pankreas 80-90 gram ağırlıkta olup, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 1-1.5 cm kalınlığında ve 3 cm eninde bir organdır. Sağında duodenum, solunda dalak, önünde ise mide yer almaktadır. Retroperitoneal bir organ olan pankreas transvers uzanım göstermektedir (Şekil 1) (30-32).



Şekil 1. Pankreasın anatomik yerleşimi (32).

2.1.1. Pankreasın Bölümleri

Pankreasın anatomik olarak baş, boyun, gövde, kuyruk ve uncinata process olmak üzere 5 bölümü vardır ancak uncinata process her zaman bulunmayabilir (30, 33).

Pankreas başı, orta hatta duodenum kavsi içinde 2. lomber vertebra hizasına kadar uzanır. Koledok kanalı pankreas başının içinden geçerek sonlanır. Üstte portal

venden başlayıp altta mezenterik vene uzanan hayali bir çizgi pankreas baş ve boyun kısmını birbirinden ayırır (33, 34).

Pankreas boynu, pankreas baş kısmından sonra gelen, genişliği ortalama 2 cm olan, pankreasın kısmen daralmış bir bölümüdür.

Pankreasın gövdesi, superior mezenterik venin sol sınırından başlar ve lomber 1. vertebra hizasına uzanır. Komşuları; duodenumun dördüncü kıtası, jejunal anslar, transvers kolonun sol yanı ve Treitz ligamanıdır (30, 35).

Uncinate process pankreas başının bir parçası olup; portal ven ile superior mezenterik damarların arkasında, inferior vena kava ile aortun ise önünde yer alır. Uncinate process her insanda da olmayabilir (33, 35).

Pankreasın kuyruk kısmı, splenorenal ligamanın içinde olup; solunda dalak hilusu, altında ise sol kolon fleksurası ve arkasında ise sol böbrek hilusu bulunmaktadır (33, 35).

2.1.2. Pankreasın Damarları

Pankreasın arteriyel kan akımı üç adet arter tarafından sağlanmaktadır. Bunlar ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterdir. Bezi besleyen superior pankreatikoduodenal arter, gastroduodenal arterin; inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter ise, çölyak trunkusunun bir dalıdır. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyrederek. Pankreasın venöz drenajı; vena portaya dökülmekte olan üst pankreatikoduodenal ven ve süperior mezenterik vene dökülmekte olan alt pankreatikoduodenal ven ile olmaktadır (36, 37).

2.1.3. Pankreasın Lenfatikleri

Pankreasın çok yoğun bir lenf drenajı vardır. Lenfatik sistem pankreas parankimi içinde interlobüler alandaki küçük kanalcıklar ile başladıktan sonra; önce pankreasın yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları çoğunlukla damarlara paralel şekilde uzanım göstermektedir. Pankreas baş kısmı dominant olarak çölyak lenf nodlarına drene olmaktadır. Anterior bölgeye ait lenfler

peripilorik nodlara drene olurken, kuyruk ve gövde bölümü ise pankreatikolienal düğümlerin içerisine lenf drenajı yapmaktadır (35, 36).

2.1.4. Pankreasın Sinirleri

Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik innervasyonu bulunmaktadır ancak dominant olan vagal (parasempatik) innervasyondur. Sinirler varacakları yere genel olarak vasküler yapılara paralel seyrederek gider. Hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezi çölyak ganglionudur. Efferent lifler, sağ vagal sinirin çölyak dalı aracılığıyla pankreasın interlobüler septumundaki ganglionlara ulaşırlar. Bu nedenle pankreas kanserlerinde görülen şiddetli karın ağrısının palyasyonunda çölyak ganglionların çıkarılması veya alkol enjeksiyonu ile blokajı yararlı olabilmektedir (33, 35, 37).

2.1.5. Pankreasın Kanalları

Pankreasın ekzokrin salgılarını asinüslerden başlayarak duodenuma kadar taşıyan duktal sistem başlıca iki adet kanaldan meydana gelmektedir. Bu kanallar Wirsung ve Santorini kanalları olarak adlandırılmaktadır. Wirsung kanalı pankreasın ana kanalı olup kuyruk kısmından başlar, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçip koledok ile birleştikten sonra ampulla vateriden duodenuma açılır. Santorini adındaki aksesuar kanal ise sadece baş kısmını drene eder ve daha kısadır. Bu kanalların çeşitli anatomik varyasyonları olabilir. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılırken, %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada ise Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur (35, 37-39).

2.2. Pankreasın Fizyolojisi

2.2.1. Endokrin Fonksiyonu

Pankreas endokrin sekresyonu hayatın devamı için elzemdir. Endokrin sekresyon toplam pankreas kan akımının %20'sini alan ancak pankreas kitlesinin

yaklaşık %1-2 kadarını oluşturan Langerhans adacıkları tarafından salgılanır (31, 40, 41). Langerhans adacıklarını oluşturan hücrelerden bahsetmek gerekirse;

Beta hücreleri: İnsülin salgılamaktadırlar, beta hücreleri adacık hücrelerin yaklaşık %60- 80'ini oluşturmaktadır.

Alfa hücreleri: Glukagon salgılamaktadırlar. Alfa hücreleri adacık hücrelerinin yaklaşık %15- 20'sini oluşturur.

Delta hücreleri: Somatostatin salgılamaktadır. Delta hücreleri adacık hücrelerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır.

F - Pankreatik Polipeptid (PP) hücreleri: Pankreatik polipeptid salgılayan hücreler esas olarak pankreas başı adacıklarında bulunmaktadır ve adacık hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (31, 33, 40).

2.2.2. Ekzokrin Fonksiyonu

İnsan pankreasının ekzokrin salgısı günlük yaklaşık 1500-2000 ml civarında berrak, izotonik bir salgıdır ve neredeyse yirmiden çok sindirim enzimi içerir. Bu salgı sentroasiner hücreler ve minör pankreatik kanalların duvarlarını oluşturan hücreler tarafından sentezlenir. Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesi olan protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Protein sindiriminden sorumlu olan enzimler; tripsin, kimotripsin, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve karboksipolipeptidazdır. Yağ sindiriminden lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz sorumludur. Karbonhidratları parçalayan enzim ise amilazdır. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formda olup aktif forma intestinal kanala salgılandıktan sonra geçerler. Proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif forma geçmemeleri önemlidir çünkü tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini de sindirebilir. Proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlar. Diğer proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü hepsinin aktivasyonunu engellemiş olur (33). Ekzokrin pankreas salgısı, hormonal ve sinirsel iki ana mekanizmanın kontrolündedir. Hormonal kontrolde temel iki bileşen olan sekretin ve kolesistokinin ince bağırsaktan salınmaktadır. Zayıf da olsa gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etki

etmektedirler. Ekzokrin pankreas salgısının sinirsel kontrolü doğrudan vagusun parasempatik etki ile uyarılması sonucunda veya mideden asit salınımının artmasına bağlı olarak indirekt yolla gerçekleşir (31, 42).

2.3. Akut Pankreatit

2.3.1. Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve bunun sonucunda yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Akut pankreatit hafif kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan, yaşamı ileri derece tehdit eden, şiddetli sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyen yüksek morbidite ve mortalite ile de karşımıza çıkabilen sık görülen bir hastalıktır. Tanı, aşağıdaki üç parametreden ikisinin pozitifliği ile konur:

1. Ani başlangıçlı bele vuran üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme,
3. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiyle akut pankreatite özgü bulguların saptanması (15).

Akut pankreatit, ABD’de gastrointestinal sebepli hospitalizasyonun önde gelen sebeplerindedir. İnsidansı hakkında ülkemizde net veriler mevcut değildir, dünya ortalaması 100.000’de 5-35 dolaylarındadır (31, 41). İnsidansı, artan alkol tüketimi ve daha iyi teşhis imkanları sebebiyle birçok Avrupa ve İskandinav ülkelerinde artmaktadır (14, 16).

Literatürde mortalite oranının %3 ila %17 arasında değiştiği bildirilmiştir (14, 15). Klinik olarak daha şiddetli seyreden nekrotizan pankreatit hastalarında ölüm oranı; steril nekrozda %12, enfekte nekrozda %30 ve çoklu organ yetmezliği olanlarda %47’ye kadar yükselmektedir (16, 17).

Tanı ve tedavideki gelişmeler neticesinde özellikle ciddi akut pankreatitte ve nekrotizan pankreatitte mortalitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Akut pankreatitte ilk 2 haftalık periyotta ölüm genellikle organ yetmezliği ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna bağlı olarak meydana gelir. İkinci haftadan sonra meydana gelen ölümlerin sebebi ise genellikle sepsis ve sepsisle ilişkili komplikasyonlardır (16, 43).

2.3.2. Etiyoloji

Pankreatit atağı ile başvuran bir hastada doğru tedavi verebilmek ve nüksleri engellemek için etiyojinin belirlenmesi önemlidir. Tüm dünyada en sık iki etiyoloji %35-40 ile safra taşları ve %30-35 ile alkol kullanımıdır (5-7). Ülkemizde akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıdır (8-10).

Safra Kesesi Taşları: Safra kesesi taşları, tüm olguların %40-70'inin nedenidir ancak safra kesesi taşı olduğu bilinen hastaların sadece %3-7'sinde pankreatit geliştiği gözlenmiştir. Safra kesesi taşlarının pankreatiti nasıl tetiklediği tam olarak bilinmemektedir. Safra taşına bağlı pankreatitte olayı başlatan sebebin; safra taşlarının ampullayı tıkayarak safranın pankreatik kanala geri kaçmaya zorlanması olduğu düşünülmektedir (44, 45).

Safra kesesi taşı olan hastalarda akut pankreatit gelişme riski erkeklerde daha fazla olmakla birlikte kadınlarda safra taşı prevalansının daha yüksek olması nedeniyle buna bağlı pankreatit görülme sıklığı daha yüksektir. Vennaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çapı 5 mm'den küçük olan taşların, büyük taşlardan daha fazla pankreatit sebebi olduğu tespit edilmiştir (45, 46).

Alkol: Akut pankreatit vakalarının yaklaşık %25-35'inden sorumludur. Kronik alkolizm sorunu yaşayanların yaklaşık %10'u, diğer akut pankreatit formlarına benzer bir klinikle akut pankreatit atağı geçirir (47, 48).

Hipertrigliseridemi: Hipertrigliseridemi, akut pankreatit vakalarının %1-14'ünden sorumludur (49). 1000 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerindeki serum trigliserid düzeyleri akut pankreatiti tetikleyebilir, ancak yapılan çalışmalarda daha düşük seviyelerdeki trigliserid düzeylerinin de hastalığa neden olabileceği gösterilmiştir (50).

İlaçlar: İlaça bağlı pankreatit sıklığı oldukça düşüktür (<% 5). Birçok ilaç akut pankreatite ilişkilendirilmiştir. Olgu sayısına göre pankreatite neden olan ilaçlar I den IV e kadar sınıflandırılmıştır (51). Sınıf I ve II ilaçlar, akut pankreatite neden olma riski en yüksek ilaç grubudur. İlaç kaynaklı pankreatitte hastalığın prognozu genellikle iyidir ve mortalitesi oldukça düşüktür (51).

Genetik risk: Katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1 genindeki mutasyon sonucu gelişen fonksiyon artışının otozomal dominant geçişli ailesel pankreatite neden olduğu gösterilmiştir. CFTR genindeki mutasyonlar ve SPINK1'deki düşük penetrasyonlu mutasyonlarda pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Bilinen bir neden tespit edilemeden tekrarlayan akut pankreatit atakları geçirenlerde veya genç hastalarda genetik nedenler akla getirilmelidir (45).

Hiperkalsemi: Hiperkalsemi nedenli akut pankreatit sıklığı düşüktür. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit mekanizmasının pankreas kanalında kalsiyum birikimi ve pankreas parankimi içerisindeki tripsinojenin kalsiyum tarafından aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (45, 52, 53).

Enfeksiyonlar ve toksinler: Pankreatit birçok viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (Tablo 1) (54). Bu enfeksiyonların pankreatite neden olma sıklığı ile ilgili veriler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, hastanede yatan ve HIV seropozitifliği olan 939 hastadan %4,7'sinde akut pankreatit ortaya çıkmıştır (55). Enfeksiyöz nedenlere bağlı akut pankreatit düşünülen olguların sadece %70'inde enfektif ajana ait karakteristik klinik görülmüştür (54). Ek olarak, akut pankreatit atağının tedavisinde enfeksiyöz ajanın tedavisinin değeri bilinmemektedir. Bu gibi nedenlerle idiyopatik pankreatit tanılı hastalarda etiyoloji araştırılırken enfeksiyöz patojenler açısından tarama önerilmemektedir (45).

Tablo 1. Akut Pankreatit Etiyolojisinde Enfeksiyöz Nedenler (54).

Viral nedenler	Kabakulak, Sitomegalovirüs, Coxsackievirus, Hepatit B, Varicella-zoster, Herpes simpleks, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)
Bakteriyel nedenler	Mikoplazma, Legionella, Leptospira, Salmonella
Fungal nedenler	Aspergillus
Paraziter nedenler	Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP): Tanısal amaçlı ERCP uygulanan vakaların yaklaşık %3'ünde, terapötik ERCP uygulanan vakaların %5'inde, sfinkter oddi manometrik çalışma yapılanların ise %25'inde akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir (56). Operatör, hasta ve işlem ile ilgili birçok faktör, ERCP sonrası gelişen pankreatit riski ile ilişkili bulunmuştur (45, 57).

Pankreas kanalı yaralanması: Künt veya penetran travmalarda pankreasta hasar gelişebilir, ancak pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle bu hasarlanmalar nadir görülür (58). Travmanın şiddetine göre hafif bir kontüzyondan ağır ezilmeye hatta bezin yırtılmasına kadar farklı klinik durumlar gelişebilir. Pankreasın yaralanması akut kanal rüptürüne de neden olabilir. Pankreas duktal yaralanmalarının iyileşmesi, striktürün aşağısındaki bezde oluşan obstrüktif pankreatit ile birlikte zamanla ana pankreas kanalının skarlaşmasına ve sertleşmesine yol açabilir (57).

Biliyer çamur ve mikrolitiazis: Biliyer çamur 5 mm'den daha küçük taşlar içerebilen viskoz bir süspansiyondur. Çamurlu hastalarda safra genellikle kolesterol monohidrat kristallerini veya kalsiyum bilirubin granüllerini içerir. Biliyer çamur olduğu gösterilmiş hastalar çoğunlukla asemptomatiktir ancak tersten bakıldığında nedeni bulunamamış akut pankreatitli hastaların %20 ila 40'ında biliyer çamur tespit edilmiştir (45, 59).

Biliyer tıkanma: Ampullada tıkanıklığa bağlı akut pankreatit ile ilişkili durumlar; pankreas tümörleri, periampüller tümörler, biliyer askariazis ve periampüller divertiküllerdir. Nadir olarak çölyak hastalığına sekonder duodenal inflamasyon ve papilla darlığı, tekrarlayan akut pankreatit ataklarına sebep olabilir (45, 57).

Otoimmün pankreatit: Nadir görülen bir akut pankreatit nedenidir. Artmış IgG4 düzeyi, birçok organda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Steroid tedavisine yanıt alınan bir pankreatit formudur (60).

Vasküler hastalık: Pankreasta iskemi gelişmesi, klinik olarak önemli ancak nadir görülen bir pankreatit nedenidir. Pankreatiti olan hastalarda iskeminin; vaskülit

(SLE, PAN vb.), intraoperatif hipotansiyon, ateroembolizm ve hemorajik şok ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (61).

Anatomik veya fizyolojik pankreas anomalileri: Biliyer kistler büyük ampullar divertikül ve anüler pankreas gibi diğer anatomik anomalilerin de muhtemelen gelişen mekanik tıkanma nedeniyle akut pankreatit ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Oddi disfonksiyonu ve pankreas divisiumun akut pankreatite sebep olup olmadığı tartışmalı konulardan biridir.

İdiyopatik: Akut pankreatitli hastaların %2-37'sinde hikaye, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile belirgin bir etiyoloji tanımlanamaz. Etiyoloji saptanamayan hastalar idiyopatik olarak adlandırılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ortaya çıkan bilgiler ışığında, idiyopatik akut ve tekrarlayan akut pankreatit tanılı olguların çoğunluğunun altında karmaşık genetik profillerin bulunduğu düşünülmüştür (45, 62).

2.3.3. Patofizyoloji

Akut pankreatit patogenezi hakkında birçok teori ileri sürülmüş ancak patogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Pankreas asiner hücrelerinin içerisindeki sindirim zimojenlerinin aktivasyonu nedeniyle doku hasarının tetiklenmesi sonucunda farklı şiddet derecelerinde akut pankreatit ortaya çıkabilmektedir.

Akut pankreatit şiddeti ve komplikasyonları farklılık gösterse de hastalık yapan nedenler ortak klinik ve laboratuvar bulguları meydana getirirler. Bunun sebebi; etiyolojileri farklı olsada benzer yolları kullanarak akut pankreatit oluşturmalarıdır (63).

Akut pankreatit patofizyolojisinde öne sürülen teorilerin ortak noktası üzerinde genelleme yapılacak olursa; sindirim enzimlerinin aktive olmaları gereken anatomik bölge haricinde bir lokalizasyonda aktive olması (ör: pankreas asiner hücre içerisinde tripsinojenin erken aktivasyonu) ve bu enzimlerin normal pankreas dokusuna sızarak dokuyu hasarlaması şeklinde genellenebilir (64, 65). Akut pankreatit patofizyolojisinde ortaya konulmuş olan bazı teoriler özetle şöyledir;

Ortak kanal teorisi: Gelişebilecek birçok nedenden biri ile safra yolunun distalden tıkanması sonrası, safra kanalı içindeki salgılar ortak kanaldan pankreatik kanala doğru reflü olur. Safra salgılarına maruz kalan pankreatik kanal mukozal bariyeri bozular, pankreatik kanal epitelinin geçirgenliğinde artış meydana gelir. Pankreatik kanal epitelini geçen enzimler etraftaki pankreas parankimine sızarak hasara ve akut pankreatit gelişmesine neden olur (64).

Tıkanıklık-Salgılama teorisi: Bu teoriye göre koledok kanalının distali veya pankreatik kanal, safra taşı ve benzeri sebeplerle tıkanığında duktus basıncı yükselir ve pankreatik sekresyon çevresindeki dokulara sızmaya başlar. Sonrasında enzimlerin aktivasyonu neticesinde inflamasyonun tetiklendiği ve akut pankreatit geliştiği düşünülmektedir (64).

Duodenal reflü teorisi: Özellikle gastrektomi, Billroth-2 benzeri cerrahi öyküsü bulunan olgularda sfinkter yetmezliği görülebilmektedir. Duodenum basıncında artışa neden olan durumlarda barsak içeriği ve özellikle bu içerik içinde enterokinaz enzimi yetmezlik gelişmiş sfinkterden geri kaçarak pankreasa ulaşabilmektedir. Sonuç olarak enterokinaz ile karşılaşan pankreatik enzimler aktifleştirilir ve bu aktif olmuş enzimler akut pankreatit tablosu oluşumuna yol açar (64).

Pankreatik duktusun geçirgenlik artışı: Bu teori pankreas kanallarının mukozasının alkol, hiperkalsemi gibi etkenlerle bozulduğu ve bozulmuş mukozadan pankreatik enzimlerin parankime sızdığı ve akut pankreatit oluşturduğu varsayımına dayanır (64).

2.3.4. Tanı

Tanı öykü, fizik muayene, klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur.

2.3.4.1. Klinik Bulgular

Akut pankreatit tanılı hastalarda ilk şikayet karın ağrısıdır. Ağrının şiddeti pankreatit şiddeti ile uyumludur. Sürekli, epigastrik bölgeden başlayarak karın üst kadrantlara kuşak tarzında yayılan bazen de sırta ve sol omuza yayılabilen bir ağrıdır.

Genellikle alkol alımını veya ağır bir yemeği takiben hızlı bir şekilde başlar. Hastalar bazen daha az ağrı hissettikleri için fetus pozisyonunda hareketsiz yatmayı tercih eder.

Bazı hastalarda ağrı ve parolitik ileus nedeni vagal etkiler sebebiyle bulantı, kusma gözlenebilir. Bulantı ve kusmanın bir sebebi de peripankreatik inflamasyonun mide arka duvarına uzanmasıdır. Ateş yüksekliği pankreatit kliniği şiddetli olan hastalarda saptanabilir. Hastalığın erken dönemlerinde ateş veya infeksiyon bulgusu olmayabilir. Birinci haftadan sonra gelişen ateş ise daha çok enfekte lokal veya sistemik komplikasyon gelişmiş olduğu ihtimalini düşündürür (66, 67).

Fizik muayenede batın üst kadranslarında ve epigastrik bölgede değişik derecelerde hassasiyet ve batında hafif bir distansiyon görülebilir. Pankreasın anatomik pozisyonu sebebiyle, her zaman fizik muayenede hassasiyet ve defans tespit edilemeyebilir. Pankreatik apse, psödokist gibi durumların varlığında ele gelen bir dolgunluk hissi olabilir. Barsak sesleri dinamik bir ileus nedeniyle azalabilir veya duyulamayabilir. Hastaların %1'den az kısmında retroperitoneal hemoraji nedeniyle lomber boşluklarda (Grey-Turner) ve periumbilikal bölgede (Cullen) gelişen ekimotik alanlar görülebilir. Şiddetli veya lokal/sistemik komplikasyon gelişen hastalarda takipne, taşikardi, hipotansiyon, sarılık ve mental değişiklikler görülebilir. Gelişen komplikasyonlara sekonder olarak çok çeşitli klinik ve fizik muayene bulguları gözlenebilir (66-68).

2.3.4.2. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri arasında amilaz ve lipaz yükseklikleri tanı kriterlerinden olması nedeniyle daha ön planda olmakla birlikte; hastalık şiddetinin ve prognozunun tahmininde birçok laboratuvar testi klinisyene yardımcıdır (69).

Amilaz salgılanması, pankreasın asiner hücrelerinden genellikle semptomların başlamasından birkaç saat önce artar. Çoğunlukla hastalık başlangıcından 3-5 gün sonra normal değerlerine geri döner. Akut pankreatitli hastaların % 19'unda amilaz değerinde artış görülmeyebilir. Hastalığın tanısında %75-92 duyarlılık, %20-60 özgüllüğe sahiptir. Amilazın hastalığın geç dönemlerinde tekrar yükselmesi veya normal değerine gerilemesinin uzaması durumunda hastada

psödokist, apse gibi klinik durumlardan şüphelenilmelidir. Amilaz düzeyi pankreatit dışında; kronik böbrek hastalığında, tükrük bezi hastalıklarında, akut kolesistit seyri esnasında, sindirim sistemi patolojilerinin birçoğunda ve bazı jinekolojik hastalıklarda yükselebilir (70, 71).

Lipaz da amilaza benzer şekilde pankreasın asiner hücrelerinden salgılanmaktadır. Lipaz, yarı ömrünün amilaza göre daha uzun olması sebebiyle geç dönemde başvuran pankreatitli hastalarda daha kıymetli bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Duyarlılığının alkole bağlı pankreatitlerde amilaza göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda pankreatitlerde %95 ile %100 oranında yüksekliği tespit edilmiş olması nedeniyle bazı kılavuzlarda tek başına bakılmasının tanı için kullanılabilmesi bildirilmiştir. Ancak pratik uygulamada olan genel görüş; amilaz ve lipaz düzeyinin beraber ölçüm yapılmasıdır. Lipazında amilaza benzer şekilde pankreas dışı çeşitli hastalıklarda yüksek saptanabildiği gösterilmiştir (72-74).

C-reaktif protein (CRP), interlökin 1 (IL-1) ve IL-6'ya karşı salgılanan bir akut faz reaktanıdır. İlk 48 saatte ölçülen CRP düzeyinin >15 mg/dL olması ciddi akut pankreatit ile hafif pankreatiti birbirinden ayırt etmektedir. Yapılan çalışmalarda ilk 48 saatte CRP düzeyi >15 mg/dL ise şiddetli akut pankreatit için duyarlılık %80, özgüllük %76 oranında tespit edilmiştir. CRP ölçümünün dezavantajı, semptomların başlangıcından sonra 72 saate kadar yüksekliğinin gecikebilmesidir. Ucuz ve güvenilir olması nedeniyle pratikte, şiddeti belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (75, 76).

Akut pankreatitte üçüncü boşluklara sıvı kaybı önemli bir klinikte. Bu nedenle hemokonsantrasyon ve yüksek hematokrit (Hct) düzeylerine neden olmaktadır. Başvuru esnasında hematokrit düzeyi \geq %44 ise ve ilk 24 saat içinde değeri düşmüyorsa, bu ikisinin varlığı organ yetmezliği ve nekrotizan pankreatitin iyi bir prediktörü olarak tanımlanmıştır (75).

Üre değeri hematokrit ile beraber intravasküler volümün değerlendirmesinde, dolayısıyla da sıvı tedavisinin takibinde kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada akut pankreatit tanılı 1043 hasta incelenmiş ve kan üre nitrojeni (BUN) 20 mg/dl'den yüksek olan hastalarda mortalite riskinin arttığı görülmüştür (77). Benzer şekilde

yüksek kreatinin değeri ilk 48 saatte, pankreatik nekroz gelişiminin kuvvetli bir göstergesidir. 129 hastayı kapsayan bir çalışmada, ilk 48 saatte bakılan kan kreatinin düzeyi >1,8 mg/dL olan hastalarda nekroz varlığının pozitif prediktif değeri %93 olarak tespit edilmiştir (77, 78).

Yapılan bir çalışmada eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) başvurdan sonra 36. saatte 60 mm/saatten büyük saptanması, şiddetli pankreatit riskini belirlemede %86 duyarlı, %57 özgül olarak tespit edilmiştir. ESH ölçümünün avantajları basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması iken; yaş, cinsiyet ve hematokrit düzeyine bağlı değişiklik göstermesi dezavantajlarıdır (79).

Akut pankreatitte sistemik inflamatuvar yanıtı bağlı olarak lökositoz görülebilir. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri biliyer etiyojide belirgin artış gösterirken alkole bağlı pankreatitte de hafifçe artabilir. ALT değerinin 150 IU/L üzerindeki değerleri bize tanıda daha çok biliyer nedenleri düşündürür. Yapılan bir metaanalizde ALT'nin 150 IU/L üzerindeki değerlerinin akut taşlı pankreatiti göstermedeki pozitif prediktif değeri %95 olarak tespit edilmiştir (80).

Hiperglisemi genellikle hastalığın erken dönemde görülebilir. Hastalığın prognozunun belirlendiği modellemelerde kullanılan bir diğer laboratuvar bulgusudur. Hipergliseminin nedeni olarak rölatif insülin yetersizliği ön planda düşünülmektedir. Kandan ölçülen alkalin fosfataz (ALK), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri de biliyer nedeni pankreatitlerde daha belirgin olmak üzere inflamasyonun ortak kanalı etkilemesi nedeniyle tüm pankreatitlerde görülebilir (81).

Akut pankreatit etiyojisinin hiperkalsemi olduğu vakalar haricinde, serum kalsiyum düzeyi düşük tespit edilebilir. Nedeni net anlaşılamamakla birlikte, hipokalsemi gelişiminde bazı teoriler düşünülmektedir. Hastalığın erken döneminde yağ nekrozu bölgelerinde kalsiyum tuzu birikimine bağlı gelişen sabunlaşma sonucu kalsiyum tüketimi ve geçici hipomagnezemi öne sürülürken, geç dönemde ise sepsiste dolaşımda katekolaminlerin çoğalması sonucunda kalsiyumun hücre içine alınmasının artması öne sürülmektedir (82-84).

Akut pankreatit tanılı olguların takibinde parmak ucu saturasyon takibi ve arteriyel kan gazı analizleri de sık kullanılan yöntemlerdir. Çalışmalarda parmak ucu oksijen saturasyonunun %92'nin altında veya kan gazı parsiyel oksijen basıncının 60 mmHg'nin altında saptandığı vakalarda %44 oranında şiddetli akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir (85).

Pankreatit tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde rolü araştırılmaya devam etmekte olan bir çok belirteç vardır. Bunlardan bazıları; idrar tripsinojen aktivasyon peptidi, polimorfonükleer elastaz, prokalsitonin, prokarboxipeptidaz-B, pankreatik-associated protein, karboxipeptidaz-B aktivasyon peptid, fosfolipaz A-2, serum tripsinojen-2, serum amiloid protein-A, platelet aktive edici faktör, substans P, tümör nekrozis faktör-alfa veya soluble tümör nekrozis faktör reseptörü, interlökin 1, 6, ve 8 ve çeşitli genetik polimorfizmlerdir (86).

2.3.4.3. Radyolojik Bulgular

Direk karın ve akciğer grafileri: Hafif ödematöz pankreatitlerde belirgin bulgu tespit edilemezken ciddi vakalarda en sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur (sentinel loop belirtisi). İnflamasyona komşu olan kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olarak; gaz dolu sağ kolon ya da transvers kolonda ani bir kesilme görülebilir (cut-off belirtisi). Hastanın kliniğine göre generalize ileus tablosuda görülebilir. Nadiren pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları da görülebilir. Akciğer grafisinde ise sol diyafram yüksekliği, sol veya bazen bilateral plevral effüzyon veya atelettazi görülebilir (12, 87).

Ultrasonografi (USG): Batın USG safra kesesi ve safra yolu taşlarının incelenmesinde kullanılan en duyarlı tekniktir. Safra taşlarının gösterilmesinde sensitivitesi neredeyse %100'dür. Çalışmalarda USG'nin akut pankreatite bağlı değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebildiği bildirilmiştir. Ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokistleri gösterebilir. Dezavantajı kolon gazının arka lokalizasyonunda kalması nedeniyle her zaman görüntü alınamamasıdır (12, 87-89). Endoskopik USG, batın USG ve BT ile saptanmayan çok küçük taşların dahi tespitinde başarılı bir yöntemdir. Radyasyona maruz kalma gerekliliği olmaması, minimal invaziv ve güvenli bir girişim olması avantajları iken bir çok merkezde hala uygulanamıyor olması ise dezavantajıdır (90).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Akut pankreatit tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde en faydalı görüntüleme yöntemidir. Tanı aşamasında, klinik açıdan şiddetli akut pankreatit tablosu gösteren vakalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen ve komplikasyondan şüphe duyulan hastalarda çekilmelidir. BT görüntüleme yapılan hastalarda normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik inflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, apse ve psödokist formasyonu ile pankreasın anatomik varyasyonları görülebilir. Komplikasyon gelişen olguların mortalitesinin yüksekliği sebebi ile komplikasyonların erken tespit ve tedavisi için oldukça faydalı bir görüntüleme yöntemidir (88, 89, 91, 92).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Akut pankreatit tanı ve evrelemesinde başarılı, noninvazif, BT'ye alternatif bir methodur. BT'ye göre üstünlükleri; daha az olan nefrotoksisite riski, sıvı koleksiyonu, abse, nekroz, hemoraji, psödokist ayırımını daha başarılı yapması ayrıca MRCP'de pankreatik kanal ve safra kanallarının daha net görüntülenmesidir. Radyasyon içermediği için gereklilik halinde tekrarlayan sık çekimler yapılabilir. Özellikle BT'de kullanılan iyotlu kontrast maddeye karşı bilinen allerji varlığında, gebelerde veya böbrek hastalığı varlığı durumlarında tercih edilmelidir. Çalışmalarda BT ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının benzer ya da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (89).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP): Özellikle idiopatik akut pankreatit olgularında etiolojinin tespitinde faydalıdır. Çalışmalarda idiopatik pankreatit hastalarında ERCP ile %30-50 oranında etiolojinin aydınlatılmış olduğu görülmüştür. ERCP ile duktal darlık, ampuller tümör benzeri etiolojiler tespit edilebilir. Tedavide, özellikle kolanjit ile birlikte olan pankreatit olgularında, erken dönemde oldukça faydalı olup bu hastalarda sfinkterotominin rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (12, 93, 94).

2.4. Akut Pankreatitin Şiddetinin Değerlendirilmesi

Şiddetli akut pankreatiti (SAP) tanımak önemlidir. SAP hastaların yaklaşık %10-15'inde görülür, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Hastanın ilk değerlendirilmesinde, hastalığın şiddetini belirlemek ve klinik sonuçları hakkında

fikir sahibi olmak gerekir çünkü hastaya ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılıp kullanılmayacağı, yoğun bakım yatışı yapıp yapılmayacağı, agresif bir tedavi uygulanıp uygulanmayacağı kararları hastalığın şiddetine göre belirlenecektir. Bu nedenle çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (19, 95, 96).

2.4.1. Ranson Kriterleri

Ranson kriterleri prognozu değerlendirmeye yönelik en sık kullanılan ve en çok bilinen klinik kriterlerden biridir. 1976'da Ranson ve arkadaşları tarafından akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle tanımlanmıştır. Başlangıçta toplam 11 parametre olan bu objektif kriterlerin 5'i hastanın ilk başvurusu esnasında, geri kalan 6'sı ise başvurudan 48 saat sonra ölçülmekteydi. Zamanla kriterler 10'a düşürülerek biliyer pankreatite uygun hale getirilmiştir (Tablo 2). Ranson kriterlerinde her bir parametreye bir puan verilir, skor arttıkça prognoz kötüleşmekte ve mortalite artmaktadır. Toplam puanı 3'den az olan hastalar hafif pankreatit grubuna girer ve mortalite %1.2 iken majör komplikasyon insidansı %3.7 olarak bulunmuştur. Üç veya daha fazla puan alan hastalar şiddetli pankreatit grubuna girer morbidite ve mortalite oranı %62'lere kadar çıkmaktadır. Hastalığın şiddetini değerlendirmede başarılı olsa da, kriterlerin sayısının çokluğu, tam puanlama için 48 saatlik süre gerekmesi, akut ödematöz, interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit ayırımının kesin olarak yapılamaması bu sistemin yetersizliğidir (18, 97-101).

Tablo 2. Ranson Kriterleri (102).

Başvuru anında	
Non biliyer pankreatit	Biliyer pankreatit
Yaş > 55	Yaş > 70
WBC > 16000/mm ³	WBC > 18000/mm ³
Glukoz > 200 mg/dl	Glukoz > 220 mg/dl
AST > 250 IU/L	AST > 250 IU/L
LDH > 350 IU/L	LDH > 400 IU/L
48. saatte	
Non biliyer pankreatit	Biliyer pankreatit
Hematokritte düşme > %10	Hematokritte düşme > %10
Baz açığı > 4 mEq/L	Baz açığı > 5 mEq/L
Sıvı replasmanı > 6L	Sıvı replasmanı > 4L
BUN artışı > 5 mg/dL	BUN artışı > 2 mg/dL
Kalsiyum < 8 mg/dl	Kalsiyum < 8 mg/dl
	PaO ₂ < 60 mmHg

2.4.2. APACHE-II Skorlaması

APACHE-II skorlaması akut pankreatit tanılı hastalarda yoğun bakım yatış ve mortalite riskini öngörmeye kullanılmakta olan bir skorlamadır. Skorlamada yaş, rektal yoldan ölçülen ateş, kalp hızı, ortalama arter basıncı, arteriyel pH, PaO₂, serum sodyum, serum potasyum, serum kreatinin, hematokrit, beyaz hücre sayısı, Glasgow Koma Skalası gibi parametreler kullanılarak hesaplama yapılır (Tablo 3). Skorlamanın başvuru esnasında puanın 7'den büyük olması şiddetli pankreatiti %65 duyarlılık, %76 özgüllük ile ifade ettiği gösterilmiştir. APACHE-II skorlaması sadece başvuru esnasında değil hastanede kalış sırasında tekrar edilebilir. Skorun dezavantajı kompleks bir puanlama olması ve akut pankreatit için spesifik bir puanlama olmamasıdır (103-105).

Tablo 3. APACHE II skorlama sistemi (106).

PUANLAMA	(+ 4)	(+ 3)	(+2)	(+1)	0	(+1)	(+2)	(+3)	(+4)
Rektal ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama Kan Basıncı	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız / dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum hızı/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenasyon									
a) FİO ₂ >0.5	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b) FİO ₂ <0.5	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69	-	5.5-5.9	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa x2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HCO ₃ (kan gazı yoksa)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

2.4.3. Imrie Kriterleri

Imrie ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Akut pankreatit şiddetini değerlendiren bu prognostik kriterler esasında Ranson kriterlerinin modifiye edilmiş halidir. Bu skorlama başvurusundan 48 saat sonra, her bir kriter [Yaş > 55, WBC > 15,000/mm³, Glukoz > 180mg/dL (diyabeti olmayanlarda), LDH > 600U/L, Ca < 8 mg/dL, PaO₂ < 60mmHg, albumin < 3.2gr/dL, Üre > 45mg/dl] için 1 puan verilerek hesaplanır; 3 puanın altında mortalite %3'tür, 3 veya daha fazla puanın olması hastada kötü prognoz lehine değerlendirilir (107).

Imrie skorlama sisteminin; şiddetli akut pankreatitte duyarlılığı %71, özgüllüğü %78; organ yetmezliğinde duyarlılığı %76, özgüllüğü %74.5; pankreatik nekrozda duyarlılığı %64.7, özgüllüğü %63.6; mortalitede duyarlılığı %100, özgüllüğü %58.7 saptanmıştır. Imrie kriterlerinin 48 saatte hesaplanması ve yapılan bazı çalışmalarda şiddetli akut pankreatit olan hastaların %30'unu atlamış olması kısıtlılıklarındandır (108, 109).

2.4.4. BISAP (Bedside index of severity in acute pancreatitis)

Wu ve arkadaşları tarafından 2000-2001 yılları arasında geliştirilen, yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi; ucuz, kolay, şiddetli akut pankreatite gidecek hastaları erken dönemde belirleyen, önemli bir skora sistemidir. BISAP skorunu hesaplamak için gerekli olan parametreler; hastanın klinik bulguları, temel laboratuvar testleri ve akciğer grafisidir. Kriterler yirmi dördüncü saatin sonunda hesaplanır (Tablo 4). Her parametre 1 puan alır, 0 puan alan hastalarda mortalite oranı %1'lerin altındayken 5 puan alan olgularda %22'lere kadar artmaktadır. BISAP skora sisteminin dezavantajı geçici organ yetmezliğini, kalıcı olarak görmesidir (79, 110, 111).

Tablo 4. BISAP kriterleri (112).

1	Kan üre azotunun 25 mg/dL'nin üzerinde olması
2	Mental durum değişikliği (GKS <15)
3	Yaşın 60'ın üzerinde olması
4	Görüntülemelerde plevral efüzyon olması
5	İki veya daha fazla SIRS kriterinin olması

2.4.5. BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru)

Akut pankreatit tanılı hastalarda BT'yi değerlendirme ve sınıflama amacıyla Balthazar tarafından geliştirilmiştir. BT'de sıvı koleksiyonu bulunması, inflamasyon ve nekroz derecesine göre skora yapmaktadır. BT şiddet indeksinde puan ≥ 5 olan hastalarda 5'ten küçük olan hastalara göre; ölüm yaklaşık 8 kat, hastane yatış süresi 17 kat, nekrozektomi 10 kat daha fazla tespit edilmiştir (113, 114).

2.5. Akut Pankreatit Sınıflaması

İlk defa uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında yapılmış ve sonrasında çeşitli sınıflamalar gündeme gelmiştir. Günümüzde aktif olarak kullanılan Atlanta sınıflama sistemi 1993 yılında Atlanta Sempozyumu'ndan sonra uygulamaya girmiştir. O dönemde hafif ve şiddetli akut pankreatit diye iki sınıfa ayrılmış ancak

2013'te revize edilerek kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal komplikasyonlar ile karakterize bir ara sınıf tanımlanmıştır.

Revize Atlanta sınıflama sistemine göre akut pankreatit başlıca iki gruba ayrılmaktadır;

1. Ayırt edilebilir doku nekrozu olmaksızın, pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterize akut interstisyel ödematöz pankreatit.
2. Pankreas parankim nekrozu ve / veya peripankreatik nekroz ile karakterize nekrotizan akut pankreatit.

Atlanta sınıflama sisteminde şiddetine göre akut pankreatit aşağıdaki gibi ayrılır:

1. Organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonlar olmaması ile karakterize hafif akut pankreatit.
2. Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve / veya kalıcı organ yetmezliği (> 48 saat) olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyonlar ile karakterize orta şiddetli akut pankreatit.
3. Bir veya birden fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli akut pankreatit.

Ranson skorunun 3 veya 3'ten fazla olması ve APACHE II skorunun 8 veya 8'den daha yüksek olması da şiddetli AP göstergeleri olarak değerlendirilmiştir (19, 115, 116).

2.6. Akut Pankreatitte Komplikasyonlar

Akut pankreatitin hastalık seyrinde gelişebilecek komplikasyonlar lokal ve sistemik olarak başlıca iki ana kategori altında incelenebilir.

2.6.1. Lokal Komplikasyonlar

Pankreas pseudokisti: Akut pankreatitte en sık karşılaşılan lokal komplikasyondur. Yaklaşık olarak, pankreatit tanılı olguların %2-10'unda görüldüğü

bildirilmiştir. Klinik olarak akut pankreatit tanısı sonrası geçmeyen künt vasıfta karın ağrısı ve ileus tablosu ile karşımıza çıkar (117). Çoğunlukla hastalığın ikinci haftasından önce ortaya çıkmaz. Tanısında kan amilaz düzeyi klinisyene fikir veren önemli bir bulgudur. Akut pankreatitin klinik olarak gerilemesine rağmen kan amilaz düzeylerinin 10 günden daha uzun yüksek kalması veya kan amilaz düzeyinin geriledikten sonra tekrar yükselmesi pseudokist lehine düşünülmelidir. Kistler altıncı haftaya kadar spontan gerileyebilir sonrasında genellikle gerileme beklenmez ancak bazı klinisyenler spontan gerilemenin görülmesi için 3 aya kadar beklenmesi gerektiği görüşünü savunmaktadır. Kist 5 cm'den küçük ise ERCP yaparak kanal ile kist arasında ilişki olmadığı araştırılabilir. İlişki varsa genellikle cerrahi girişim gerekir, ilişki yoksa girişim yapılmadan takip edilebilir. Büyük kistlerde ve takip ile kendiliğinden gerilemeyen kistlerde radyoloji veya endoskopi klavuzluğunda drenaj yapılmalıdır. Hastaya operasyon planlanır ise; işlem öncesi kist duvarının olgunlaşması için en az altı hafta beklenmesi önerilir (19, 118-120).

Pankreatik abseler: Pankreas psödokistlerinin veya pankreas nekrozunun enfekte olmasıyla meydana gelir. Akut pankreatit tanılı hastanın takibinde klinik olarak hastada ateş yüksekliği, karın ağrısı, muayenede ele gelen kitle, laboratuarda lökositoz ve crp yüksekliği klinisyenin pankreatik abseyi düşünmesini gerektiren bulgulardır. Kesin tanı radyolojik incelemede absenin karakteristik görünümünün tespiti veya abse içinden aspire edilen materyelden gönderilen kültürde üreme olması ile konulur. Tedavi drenaj veya cerrahi girişim ile olur. Hastaya tanı sonrasında hızlıca uygun antibiyoterapi başlanmalıdır (19, 117-119).

Pankreas nekrozu: Pankreasın parankiminde, çoğunlukla lokal ya da diffüz peripankreatik yağ doku ile ilişkili, ölü dokuların bulunması olarak tanımlanır (121). Pankreatitin şiddeti değişken bir komplikasyonudur. Tanısında dinamik BT altın standarttır. Çoğunlukla 7- 10 gün kadar steril seyrettiği düşünülmektedir. Nekroz tanısı sonrasında enfeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Bunun için ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilebilir. Nekroz steril ise konservatif tedavi ile takibi önerilir. Nekroz sonrası hastada multi organ yetersizliği tablosu gelişir ve klinikte düzelme olmaz ise hastaya cerrahi debridman uygulanması önerilir (19, 117-119).

2.6.2. Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatit tanılı hastanın takibinde çeşitli sistemik komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Bu komplikasyonların erken dönemde tanısı ve etkin tedavisi mortalite riskinde belirgin bir düşüş yapacaktır.

Akut pankreatitin önemli sistemik komplikasyonlarından biri solunum yetmezliği ile sonuçlanan akut respiratuvar distress sendromu (ARDS)'dir. Bu komplikasyon mortalitenin en az üçte birinden sorumlu tutulmuştur. Akut pankreatit ile takip edilen hastalar asemptomatik dahi olsa yapılan çalışmalarda üçte ikisinde çeşitli düzeylerde hipoksi saptanmıştır. Kan gazında arteriyel oksijen basıncının 60 mmHg'nın altında olması ciddi solunum yetersizliğinin göstergesi olup bu durum bir çalışmada, akut pankreatitli hastaların yaklaşık %45'inde tespit edilmiştir. Erken dönemde, akciğer grafisinde herhangi bir bulgu saptanmayabilir. ARDS alveolo-kapiller membranın fonksiyonlarının bozulması neticesinde meydana gelir. Alveoler makrofajlardan salınan IL-8'in solunum yetersizliğinin meydana gelmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. IL-8, nötrofillerin alveollere göç etmelerine, elastaz ve kollagenaz gibi enzimlerin serbestlenmesine ve alveolo-kapiller membranın bozulmasına yol açar.

ARDS etiyolojisinde başka bir tetikleyici olay hastada dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ve fosfolipaz-A sebebiyle ortaya çıkan membran hasarıdır. ARDS'de akut pulmoner hasar oluşumunda asidoz, hipovolemik şok, fibrinoliz inhibisyonu durumlarında oluşan mikrotrombüsler ve kompleman sisteminin aktivasyonunun da rol alabileceği bildirilmektedir (17, 65, 122, 123).

Kardiyovasküler komplikasyonlar akut pankreatitin seyri sırasında meydana çıkabilir. En sık görülen bulgular hipovolemi ve hipotansiyondur. Akut pankreatitte bradikinin salınımının artışı vasküler permeabliteyi artırır, prostaglandin seviyesinin yükselmesi ise vazodilatasyona neden olur. Bu nedenlerle ve hastalık esnasında dokulara ve peripankreatik alana sızan sıvı neticesinde hipovolemi ortaya çıkar. Hipovolemi uygun sıvı resüsitasyonu ile önlenemediği için sıvı resüsitasyonu tedavide önemli bir yer tutar. Perikardiyal efüzyon, perikardit, aritmiler, kalp ileti bozuklukları, Q-T ve T değişiklikleri akut pankreatit sırasında karşılaştığımız diğer kardiyak komplikasyonlardır. Akut miyokard enfarktüsü pankreatit esnasında

gelişirse, benzer semptomların pankreatit semptomları ile karışabileceği için klinisyen tarafından akılda bulundurulmalıdır (122, 123).

Nedeni tam olarak bilinmeyen safra yolu tıkanıkları neticesinde akut pankreatit esnasında hastaların bir bölümünde sarılık gelişir. Sarılık gelişmesinin bir nedeni de DİK'e ve intraabdominal kanamaya bağlı hemolizdir. Kolesistit, akut pankreatitli olgularda görülen bir başka komplikasyondur. Akut pankreatit tanılı hastalarda portal, splenik veya hepatik ven trombozuna bağlı portal hipertansiyon görülebilir. İleus, akut pankreatit sırasında etkilenen gastrointestinal sistemin önemli bir komplikasyonu olup, ciddiyeti akut pankreatit atağının ciddiyeti ile benzerdir. Hastanın pankreatit kliniği hafif ise ileus 2-3 gün içerisinde gerilerken, ağır pankreatit olgularında bu dönem daha uzun sürebilir. Abse, psödokist veya intramural hematoma mekanik basısı, barsak tıkanıklığına neden olabilir. Hastaların %2'sinde şiddetli üst gastrointestinal sistem kanaması görülebilir. Önemli bir mortalite nedenidir.

Hastalığın seyirindeki hipovolemi neticesinde oligüri ve anüriyle giden renal komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitte görülen hipovolemi, sepsis, hipoksi, endotoksemi ve DİK; tübüler/kortikal nekroza yol açarak böbrek yetersizliği gelişmesine neden olabilir. Ayrıca enflame pankreastan salınan trombosit aktive edici faktör (PAF) vazokonstriksiyon etkisiyle böbrek kan akımını ve dolayısıyla da glomerüler filtrasyonu azaltarak böbrek hasarına neden olabilir. Akut böbrek yetersizliği nadir görülmekle birlikte önemli bir sistemik komplikasyondur.

Multi organ yetersizliği (MOF) akut pankreatit tanılı hastaların takibinde yaklaşık %20 oranında görülebilen bir komplikasyondur. MOF gelişiminde yaş, lokal komplikasyonların varlığı, hastanın pankreatit dışı hastalıkları ve sistemik enfeksiyonlar rol oynar. Özellikle sistemik enfeksiyonlar ve salınan endotoksinler fizyopatolojide yer almaktadır. Endotoksemi kompleman sistemini ve koagülasyon kaskadı üzerinden etki eder; vazoaaktif kininlerin ve mononükleer fagositlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve tümör nekrotizan faktör salgınmasına neden olur (17, 65, 122, 123).

2.7. Hematolojik Parametreler

2.7.1. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

MPV trombosit büyüklüğünü değerlendirmede kullanılan bir parametre olup trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun da dolaylı bir göstergesidir (124). Dolaşımdaki plateletlerin hacminin femtolitre cinsinden göstergesidir. PLT sayısı ile MPV düzeyi arasında sağlıklı insanlarda ters orantı vardır. Trombosit sayısı azaldığında trombopoetin uyarılır, trombopoetin megakaryosit üretimini artırır. Artmış megakaryosit üretimi nedeniyle kemik iliğinden, trombositlere göre daha büyük olan megakaryositler periferik dolaşıma geçer. Yani trombositopenilerde dolaşımda artan megakaryositlere bağlı olarak MPV artar. Trombositler, hacimleri ne kadar büyükse hemostatik olarak o derece aktiflerdir (125, 126). MPV'nin trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunu dolaylı bir göstergesi olmasının mekanizması da aynı şekilde büyük trombositlerin daha aktif olmalarıdır (127). MPV'nin inflamasyonda artışında trombositlerin tüketilmesi sonrası yeni, genç büyük trombositlerin üretilerek kana salınması ile ilişkilendirilmiştir. MPV'nin normal aralığı, kan alınan tüpte antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5- 8,5 fL (femtolitre) iken etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) kullanıldığında; 7-13 fL'dir (128). Literatürde MPV ile inme, pulmoner emboli, kanser, pankreatit, sepsis, ülseratif kolit, diyabet, hipertansif kriz, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi birçok hastalık arasında ilişki araştırılmıştır (126, 129). Yüksek MPV değerinin kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk etkeni olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (130). MPV düzeyinin artışı, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarda kötü prognoz göstergesidir (129, 131). MPV ile akut pankreatit ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise MPV düzeyinin akut pankreatitli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandığı ve artmış MPV seviyesinin akut pankreatitin teşhisi için bir marker olabileceği düşünülmüştür (132).

2.7.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO)

Beyaz küre, nötrofil ve lenfosit düzeyleri sistemik inflamasyonun birer belirteçidir ve bu hücreler birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol almaktadır. NLO nötrofil değerinin, lenfosit değerine bölünmesi ile elde edilen bir

endeks olup, değişik araştırmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte çalışılmış ve enflamasyonun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (133, 134). NLO günümüzde hem akut inflamasyonu gösteren nötrofil artışının hem de fizyolojik stresi gösteren lenfosit düşüşünün etkilerini beraber yansıtan bir parametre olarak kabul edilmektedir (135). Bazı çalışmalarda NLO'daki artışın; strese sekonder artan kortizol salınımına bağlı olarak düşen lenfosit sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (136). Bazı çalışmalarda ise NLO artışının sistemik inflamasyonda salınımı artan proinflamatuvar sitokinlerle, özellikle tümör nekrotizan faktör-alfa ve interlökin-6 ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (137, 138). NLO'nun normal aralığı üzerinde henüz tam bir konsensus olmasada genellikle 1,5 ile 2 arası olarak kabul edilmektedir (139, 140). Esasında inflamatuvar bir süreç olan akut pankreatitinde NLO ilişkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Han ve arkadaşlarının 2017 yılında 1639 akut pankreatit tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada; NLO ile Ranson skoru ve hastanede yatış süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyonları olduğu görülmüş ve NLO'nun şiddetli akut pankreatiti tanımında kullanılabilir bir parametre olabileceği düşünölmüştür (141). Zhang ve arkadaşlarının 2016 yılında 974 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada ise; akut pankreatit tanılı hastalarda başvuru esnasında bakılan NLO düzey yüksekliğinin kalıcı organ yetmezliğini, yoğun bakım ünitesinde uzun yatışı ve hastane içi mortaliteyi göstermede bağımsız bir risk faktörü olabileceği tespit edilmiştir (21). NLO üzerinde akciğer, böbrek, mesane, over maligniteleri ve hepatoma nedeniyle karaciğer nakli uygulanmış olgularda çalışmalar yapılmış; toplam yaşam süresiyle ilişkisi olduğu ve malignitelere NLO artışının özgül olduğu sonucuna varılmıştır (142). Kanser tanılı hastalarda NLO yüksek ise kanserin kötü prognozla seyrettiği tespit edilmiş ancak arasındaki ilişkiye ait mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte etiyolojisinde tümör hücrelerinin myeloid büyüme faktörleri (örneğin; granülosit koloni stimulan faktör, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrotizan faktör-alfa gibi) salgılayarak beyaz küre ve nötrofil yüksekliğine sebep olarak NLO'yu artırdığı düşünölmektedir (143).

2.7.3. Platelet / Lenfosit Oranı (PLO)

PLO önemli bir inflamatuvar belirteçtir (144). Malignite tanılı hastalarda kötü prognoz ve artmış PLO ilişkisi, kanser hücrelerinin neden olduğu inflamatuvar süreçlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (145, 146). Bazı güncel çalışmalarda PLO ile kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (146). Non-ST miyokard enfarktüsü tanılı 619 hastada yapılmış olan bir çalışmada PLO'nun normale göre yüksek olmasının mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği ve PLO 176'dan fazla olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (145). PLO ile akut pankreatit ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise PLO düzeyinin şiddetli akut pankreatit vakalarında, hafif akut pankreatit vakalarına göre anlamlı derecede yüksek saptandığı ve artmış PLO seviyesinin şiddetli akut pankreatitin bağımsız prediktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür (147).

2.7.4. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrosit boyutlarındaki heterojenite (anizositoz) RDW olarak adlandırılır. Eritrosit boyut dağılım eğrilerinden elde edilen RDW hemogram ölçüm parametrelerinin rutin bir parçasıdır. RDW artışı eritrosit hacminde variabilitede artış olduğu manasına gelir. RDW düzeyi, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır. En sık demir, B12 vitamini ya da folat gibi besinlerin eksikliklerinde ortaya çıkar (148). RDW'nin normal aralığı %11-%14,5 arasındadır (149, 150). Yapılan bazı çalışmalarda; inflamasyon ve oksidatif stresin eritrosit hemostazını bozarak RDW yüksekliğini yapan olası neden olduğu gösterilmiştir (151, 152). İnflamasyonun hem demir metabolizmasını etkileyerek hem de eritrositlerin ömrünü ve eritropoistine olan yanıtını azaltarak RDW yüksekliğine sebep olduğu düşünülmektedir (150, 153, 154).

Avrupa Kalp Cemiyeti'nin 2012'de yayınladığı kalp yetmezliği kılavuzunda; RDW düzeyi yüksekliği, akut ve kronik kalp yetmezliğinde, anemiden bağımsız olarak artmış morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız göstergelerinden biri olarak yerini almıştır (155, 156). RDW ile akut pankreatit ilişkisi üzerine yapılan bir

çalışmada ise RDW düzeyinin akut pankreatit vakalarında mortaliteyi öngörmede güçlü bir parametre olduğu tespit edilmiştir (27).

Yapılan geniş katılımlı bir çalışmaya göre yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de artırmaktadır. Kanser nedeniyle olan ölümler ve kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler de bunlara dahildir (157). Aynı çalışmaya göre RDW'deki her % 1'lik artışın, tüm nedenlere bağlı ölüm oranını % 22'kadar arttırdığı gözlenmiştir. RDW yüksekliği ile morbidite ve mortalite artışı arasındaki fizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamakla beraber yukarıda bahsettiğimiz inflamasyonun eritrosit hemostazını bozması ile ilgili mekanizma suçlanmaktadır (150-154).



3. MATERYAL METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

“Akut Pankreatit Tanılı Olgularda, Başvurudaki Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Klinik Seyir Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” isimli tez konusunun T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 11.03.2018 tarihli, 72867572.050.01.04-39472 sayılı kararı ile etik kurallara uygun olduğu görülmüştür.

3.3. Araştırmanın Örnekleme ve Hastaların Seçimi

Araştırmamız için 01.01.2016 ve 01.01.2019 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Servisine akut pankreatit tanısı ile yatışı yapılmış olan 18 yaş üstü hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik verileri retrospektif olarak toplanmış, SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0) programına kaydedildikere analiz edilmiştir. Araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Departmanı’nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar seçilirken yanda belirteceğim üç kriterden ikisinin pozitifliği olan hastalar akut pankreatit olarak kabul edildi. 1-) Ani başlangıçlı bele vuran üst karın ağrısı, 2-) Serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme, 3-) Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiyle akut pankreatite özgü bulguların saptanması (15, 19).

Gastroenteroloji servisine yatışı yapılmış olan hastaların başvuru esnasında bakılmış olan hemogram ve biyokimya testleri ve bu testlerden özellikle hemoglobin, RDW, PLT, WBC, MPV, lenfosit, neutrofil, glukoz, amilaz, lipaz, ALK, GGT, ALT, AST, kreatinin, CRP değerleri kaydedildi.

NLO ve PLO değerleri hesaplanmasında hastadan başvuru esnasında etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren mor kapaklı tüplere kan numunesinin alınması sonrası, hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter Unicel CxH 800 isimli cihaz ile çalışıldı. Nötrofil, lenfosit, trombosit değerlerinin birimleri $10^3/\mu\text{L}$ idi. NLO değerleri ölçülen nötrofil düzeyinin lenfosit düzeyine bölünmesi ile elde edilirken PLO değerleri ise trombosit düzeyinin lenfosit düzeyine bölünmesi ile elde edildi.

Tüm hastaların mevcut görüntülemeleri tanı, biliyer / nonbiliyer ayrımı ve nekrotizan pankreatit varlığı açısından değerlendirildi. Görüntülemelerde safra kesesi veya safra kanallarında taş olduğu tespit edilen ve ALT düzeyinin normalin st sınırının 3 katından fazla artmış olduğu görülen hastalar akut biliyer pankreatit olarak değerlendirilirken, bu parametreleri karşılamayan hastalar akut nonbiliyer pankreatit olarak kabul edildi. Nonbiliyer pankreatit tanılı hastalardan etiyolojisi aydınlatılmamış olanlar idiyopatik akut pankreatit olarak kabul edildi (19, 60, 158).

Akut pankreatitin şiddetini sınıflandırmak için en eski skortlama sistemlerinden biri olan Ranson kriterleri kullanıldı (97, 118, 159). Ranson kriterleri prognozu değerlendirmeye yönelik en sık kullanılan ve en çok bilinen klinik kriterlerden biridir. Ranson ve arkadaşları tarafından akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için çoklu klinik, biyokimyasal ve hematolojik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle tanımlanmıştır. Başlangıçta toplam 11 parametre olan bu objektif kriterlerin 5'i hastanın ilk başvurusu esnasında, geri kalan 6'sı ise başvurudan 48 saat sonra llmekteydi. Zamanla kriterler 10'a düşürülerek biliyer pankreatite uygun hale getirilmiştir. Ranson kriterlerinde her bir parametreye bir puan verilir, skor arttıkça prognoz kötüleşmekte ve mortalite artmaktadır. Toplam puanı 3'den az olan hastalar hafif pankreatit grubuna girer ve mortalite %1.2 iken majör komplikasyon insidansı %3.7 olarak bulunmuştur. Üç veya daha fazla puan alan hastalar şiddetli pankreatit grubuna girer morbidite ve mortalite oranı %62'lere kadar çıkmaktadır (97, 101, 160). Bu skortlama sisteminin genel duyarlılığı %61-100, özgüllüğü %85-92'dir. Hastalar bu veriler işığında iki gruba ayrılmıştır; ilk grupta Ranson skoru <3 olan hastalar hafif akut pankreatit olarak kabul edilirken ikinci grupta Ranson skoru ≥ 3 olanlar şiddetli akut pankreatit olarak kabul edilmiştir (15, 161-163).

Hastaların ayrıca toplam yatış süreleri, hastalık etiyojileri, yoğun bakım ünitesine yatışı olup olmadığı, ek hastalıkları ve mortalite oranları kaydedildi. Verilerin toplanması sonrasında hemogram ve biyokimya parametreleri ile hastalık şiddeti ve yatış süresi ilişkisi ve diğer istatistiksel analizleri yapıldı.

3.3.1 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri:

Araştırmamız için 01.01.2016 ve 01.01.2019 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Servisine akut pankreatit tanısı ile yatışı yapılmış olan 323 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlanma kriterleri taşıyan 18 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastane otomasyon sisteminde ve dosyalarında bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 275 hasta ile çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak akut pankreatit tanısı almış olması
- 18 yaşından büyük olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Hastanın 18 yaşından küçük olması
- Hematolojik malignite veya solid organ malignitesi bulunan hastalar
- Romatolojik hastalık tanısı olan hastalar
- Kronik viral hepatit ve kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalar
- Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılabilmesi

3.4. İstatistiksel Analiz

Toplanmış olan verilerin analizi SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0) for Windows paket programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek ve normal olup olmadığı saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı

istatistikler yapılırken; değişkenler normal dağılıyorsa ortalama \pm standart sapma, verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda medyan ve minimum – maximum biçiminde değerlendirildi. Kategorik değişkenler değerlendirilirken olgu sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler Student T testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için non parametrik Pearson Testi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

5.1. Hastalara Ait Özellikler

5.1.1. Cinsiyet

Çalışmamıza dahil edilen 275 hastanın 135'i erkek (%49,1), 140'ı kadın (%50,9) idi. Biliyer pankreatit tanısı olan 185 hasta (%67,3) ve nonbiliyer pankreatit tanısı olan 90 hasta (%32,7) mevcuttu. Her iki cinsiyet grubunda da istatistiksel olarak anlamlı şekilde biliyer pankreatit sayısı fazla saptandı ($p=0,012$) (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyete göre biliyer ve nonbiliyer pankreatit oranları.

		Biliyer-Nonbiliyer		Total	P
		Biliyer	Nonbiliyer		
Cinsiyet Erkek	Hasta sayısı	81	54	135	0,012
	Biliyer /nonbiliyer oranı	60,0%	40,0%	100,0%	
	Total yüzde	29,5%	19,6%	49,1%	
Kadın	Hasta sayısı	104	36	140	
	Biliyer /nonbiliyer oranı	74,3%	25,7%	100,0%	
	Total yüzde	37,8%	13,1%	50,9%	
Total	Hasta sayısı	185	90	275	
	Biliyer /nonbiliyer oranı	67,3%	32,7%	100,0%	
	Total yüzde	67,3%	32,7%	100,0%	

5.1.2. Yaş

Pankreatit tanısı alan 275 hastanın yaş ortalaması $62,36\pm 18,70$ yıl olarak saptanmıştır. Erkeklerin yaş ortalaması $61,01\pm 17,94$ yıl iken kadınların yaş ortalaması $63,66\pm 19,38$ yıl olarak saptanmıştır. Akut pankreatit ile takip edilen en genç hasta 18 yaşında iken en yaşlı hastanın 100 yaşında olduğu görüldü. Cinsiyetlere göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p= 0,240$) (Tablo 6).

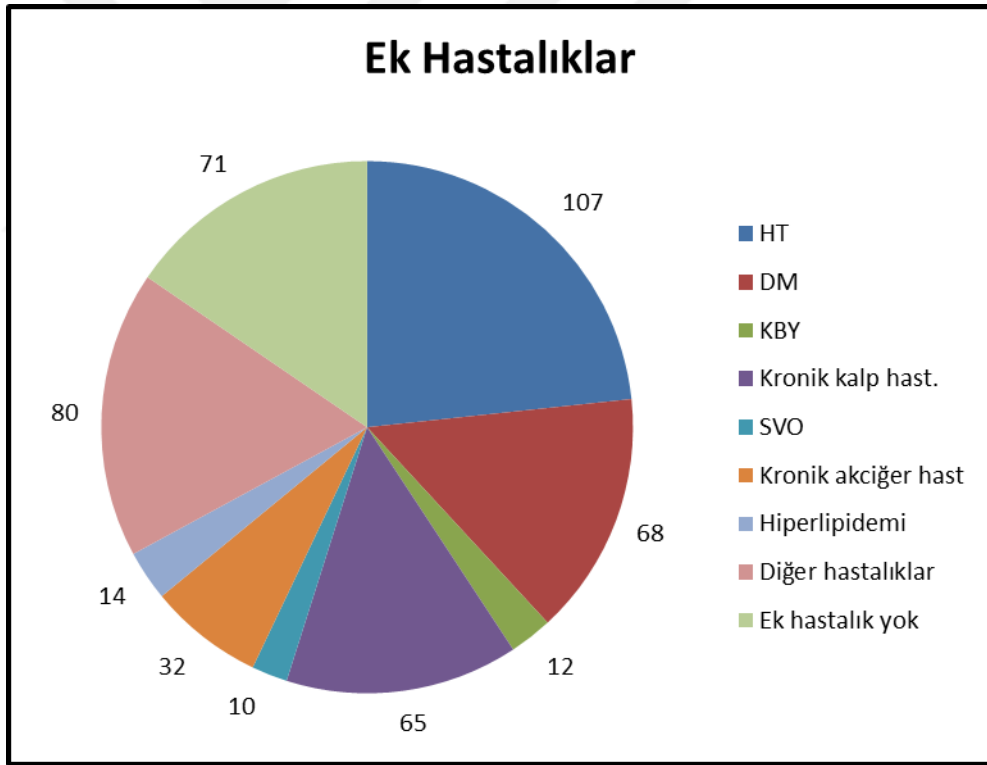
Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet ilişkisi.

	Cinsiyeti	N	Ortalama ± Standart Sapma	P
Yaş	Erkek	135	61,01 ±17,9	0,240
	Kadın	140	63,66±19,3	

5.1.3. Ek Hastalıklar

Vakaların %74,2'sinde (n:204) kronik ek hastalıklar bulunurken %25,8 (n=71) hastada ek hastalık saptanmamıştır. Hastalarda en sık görülen ek hastalıklar 107 hasta ile hipertansiyon, 68 hasta ile tip 2 diabetes mellitus, 65 hasta ile kronik kalp hastalığıdır. Vakaların ek hastalık dağılımı Tablo 7'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Vakaların sahip olduğu ek hastalıklar.



5.2. Pankreatite Ait Özellikler

5.2.1. Etiyolojisi

Hastaların etiyojileri incelendiğinde %61,5 (n=169) ile en sık nedenin safra taşı olduğu görülmektedir. Diğer etiyojilere bakıldığında %5,8 hasta (n=16) post-ERCP pankreatit, %2,9 hasta (n=8) geçirilmiş viral enfeksiyon, %2,5 hasta (n=7) ise primer malignite ile ilişkili bulunmuştur. %2,2 hasta (n=6) kullanılan ilaç ile ilişkili, %1,8 hasta (n=5) otoimmün nedenlerle ilişkili, %1,5 hasta (n=4) alkol ile ilişkili, %1,1 hasta (n=3) hipertrigliseridemi ile ilişkili, %0,4 hasta (n=1) primer anatomik anomali ile ilişkili bulunmuştur. Etiyolojisinde herhangi bir neden bulunamamış %19,9 hasta (n=56) ise idiyopatik olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

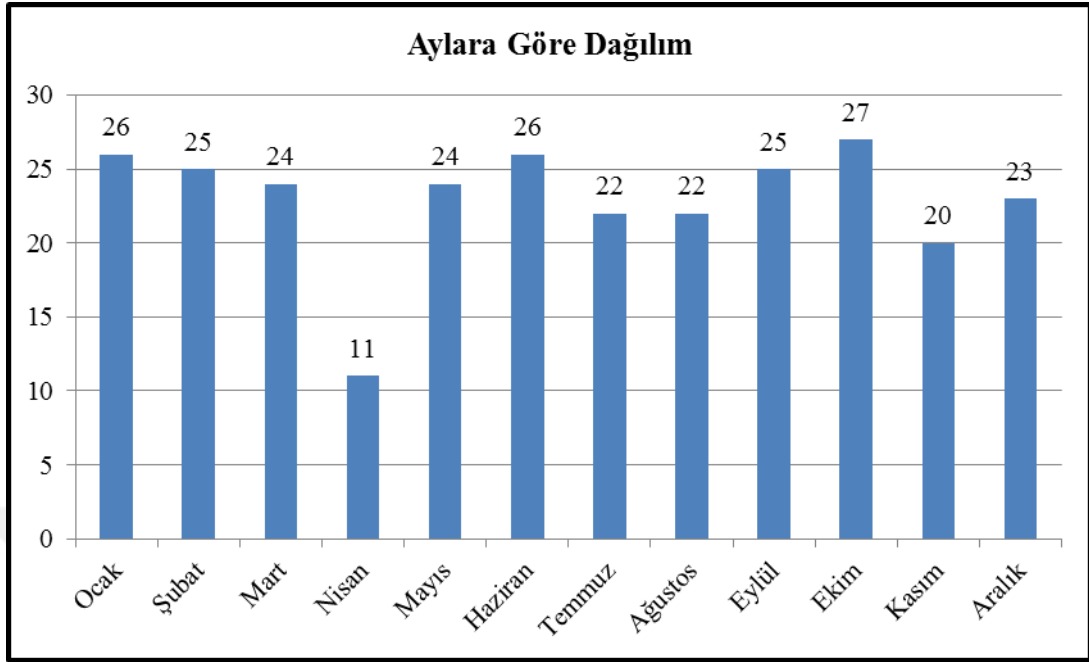
Tablo 8. Akut pankreatit etiyojisine göre sınıflama.

Etiyoloji	Hasta sayısı (=n)	%
Safra taşı	169	61,5
ERCPsonrası	16	5,8
Viral Enfeksiyon	8	2,9
Primer Malignite	7	2,5
Kullandığı ilaç ilişkili	6	2,2
Otoimmün	5	1,8
Alkol	4	1,5
Hipertrigliseridemi	3	1,1
Anomali	1	0,4
İdiyopatik	56	19,9
Total	275	100,0

5.2.2. Aylara Göre Dağılım

Başvuruların aylara göre dağılımına bakıldığında en yoğun ay 27 hasta ile ekim ayı iken, en az yoğun ayın 11 hasta ile nisan ayı olduğu görülmüştür (Tablo 9).

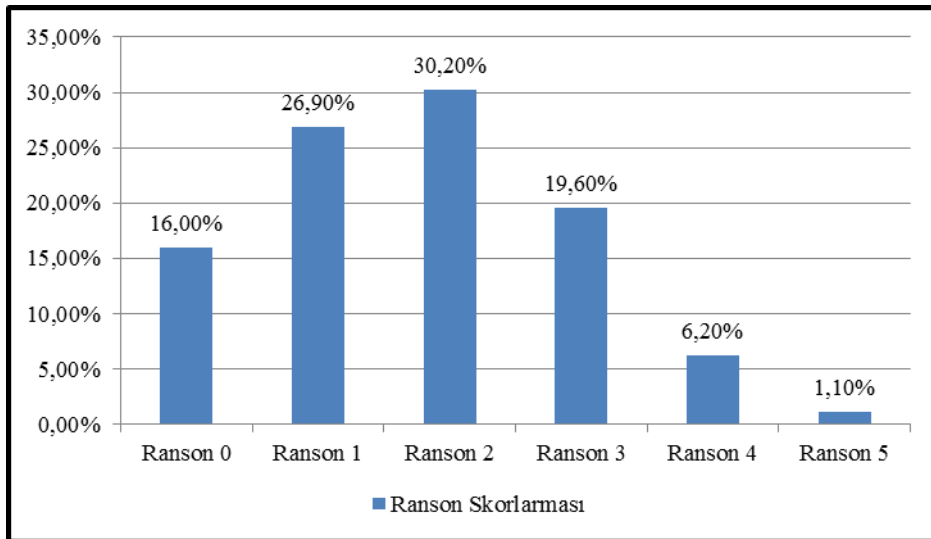
Tablo 9. Aylara göre akut pankreatit tanısı alan hasta dağılımı.



5.2.3. Ranson Skorları

Hastaların başvuruındaki Ranson skorları incelendiğinde 44 hastanın (%16,0) Ranson 0 iken 74 hastanın (%26,9) Ranson 1, 83 hastanın (%30,2) Ranson 2, 54 hastanın (%19,6) Ranson 3, 17 hastanın (%6,2) Ranson 4, 3 hastanın (%1,1) Ranson 5 olduğu saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Ranson skoruna göre dağılımı.



Ranson skorlarına göre hastalık şiddeti değerlendirildiğinde 201 vakanın hafif akut pankreatit (Ranson <3), 74 vakanın şiddetli akut pankreatit (Ranson ≥3) kliniğinde olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetlere göre hastalık şiddeti karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,085).

5.2.4. Yatış Süresi

Yatış süreleri incelendiğinde hastaların ortalama 10,51±7,23 gün yattığı en az yatan hastanın 1 en çok yatan hastanın 62 gün yatmış olduğu görülmektedir. Hastaların Ranson skorları ile yatış gün sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (p=0,014) (Tablo 11).

Tablo 11. Ranson skorları ve yatış gün sayısı arasındaki ilişki.

		Yattığı gün sayısı	Ranson skoru
Yattığı gün sayısı	Pearson Korelasyon P	1 -	0,148 0,014
Ranson skoru	Pearson Korelasyon P	0,148 0,014	1 -

5.2.5. Nekroz Varlığı ve Yoğun Bakım Yatışı

Olguların %5,5'inde (n=15) pankreasta nekroz saptanırken %94,5'ünde (n=260) nekroz saptanmamıştır. Hastaların %21,5'inin (n=59) yoğun bakımda takibi yapılırken %78,5 hastanın (n=216) yataklı serviste takibinin yapıldığı görülmüştür.

5.2.6. Mortalite

Hospitalize edilen hastaların %6,2'si (n=17) çeşitli nedenlerle ex olurken %93,8'inin (n=258) taburcu edildiği görülmüştür. Bu hastaların başvuru anındaki hastalık şiddeti değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde şiddetli vakaların exitus oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,012).

5.3. Pankreatit ile Laboratuvar Verileri Arasındaki İlişki

Hafif ve ağır pankreatit vakalarının WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP değerleri karşılaştırıldığında WBC, NLO, PLO ve RDW değerlerinin ağır vakalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,009$). PLT, MPV ve CRP ortalamalarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Pankreatit şiddetine göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Hastalığın Şiddeti	N	Ortalama± Standart Sapma	P
WBC	Hafif	201	10,34±4,23	<0,001*
	Şiddetli	74	13,19±5,64	
RDW	Hafif	201	14,38±1,64	0,009*
	Şiddetli	74	14,84±1,54	
PLT	Hafif	201	237,26±87,46	0,056*
	Şiddetli	74	220,95±78,03	
NLO	Hafif	201	9,79±12,64	<0,001*
	Şiddetli	74	17,77±12,23	
PLO	Hafif	201	234,71±213,41	<0,001*
	Şiddetli	74	335,80±222,91	
CRP	Hafif	201	32,16±47,88	0,097*
	Şiddetli	74	37,61±51,73	
MPV	Hafif	201	8,74±0,93	0,102**
	Şiddetli	74	8,94±0,90	

*Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

Hastaların yatış süreleri ile WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP değerleri korelasyonu incelendiğinde; WBC, NLO ve CRP değerlerinin yatış süresi ile pozitif korele olduğu görüldü (sırası ile; $p=0,030$, $p=0,047$, $p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Yatış süresi ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki.

		Yattığı Gün Sayısı
WBC	Pearson Korelasyon P	0,131 0,030
RDW	Pearson Correlation P	0,088 0,144
PLT	Pearson Korelasyon P	0,041 0,497
MPV	Pearson Korelasyon P	0,059 0,329
NLO	Pearson Korelasyon P	0,120 0,047
PLO	Pearson Korelasyon P	0,111 0,066
CRP	Pearson Korelasyon P	0,231 <0,001

Hafif biliyer pankreatit olgularının WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP değerleri ağır biliyer pankreatit olgularıyla karşılaştırıldığında; WBC, NLO ve PLO değerleri ağır grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,012$) (Tablo 14).

Tablo 14. Biliyer akut pankreatit tanılı hastaların hastalık şiddeti ve laboratuvar ilişkisi.

	Hastalığın Şiddeti	N	Ortalama± Standart Sapma	P
WBC	Hafif	121	10,02±4,10	<0,001*
	Şiddetli	64	12,65±5,39	
	Total	185	10,93±4,74	
RDW	Hafif	121	14,43±1,72	0,053*
	Şiddetli	64	14,77±1,48	
	Total	185	14,55±1,65	
PLT	Hafif	121	222,07±75,87	0,208*
	Şiddetli	64	215,28±75,95	
	Total	185	222,11±75,85	
NLO	Hafif	121	11,78±14,92	<0,001*
	Şiddetli	64	16,84±11,91	
	Total	185	13,53±14,13	
PLO	Hafif	121	266,72±240,95	0,012*
	Şiddetli	64	320,16±197,74	
	Total	185	285,21±227,82	
CRP	Hafif	121	31,12±47,76	0,051*
	Şiddetli	64	38,07±50,51	
	Total	185	33,53±48,70	
MPV	Hafif	121	8,77±0,94	0,409**
	Şiddetli	64	8,89±0,91	
	Total	185	8,81±0,93	

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

Hafif non-biliyer pankreatit olgularının WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP değerleri ağır non-biliyer pankreatit olgularıyla karşılaştırıldığında; yine WBC, NLO ve PLO değerleri ağır grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla; p=0,001, p<0,001, p=0,001) (Tablo 15).

Tablo 15. Nonbiliyer akut pankreatit tanılı hastaların hastalık şiddeti ve laboratuvar ilişkisi.

	Hastalığın Şiddeti	N	Ortalama± Standart Sapma	P
WBC	Hafif	80	10,83±4,41	0,001*
	Şiddetli	10	16,68±6,21	
	Total	90	11,48±4,96	
RDW	Hafif	80	14,30±1,50	0,055**
	Şiddetli	10	15,32±1,93	
	Total	90	14,41±1,58	
PLT	Hafif	80	254,70±100,55	0,974*
	Şiddetli	10	257,20±85,53	
	Total	90	254,98±98,56	
NLO	Hafif	80	6,78±7,15	<0,001*
	Şiddetli	10	23,75±13,18	
	Total	90	8,67±9,57	
PLO	Hafif	80	186,30±152,22	0,001*
	Şiddetli	10	435,87±341,27	
	Total	90	214,03±196,38	
CRP	Hafif	80	33,72±48,31	0,918*
	Şiddetli	10	34,69±61,93	
	Total	90	33,83±49,59	
MPV	Hafif	80	8,68±0,91	0,054**
	Şiddetli	10	9,28±0,78	
	Total	90	8,75±0,91	

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları arasında WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP değerleri karşılaştırıldığında CRP değerinin nekrotizan pankreatit olgularında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür (p=0,026) (Tablo 16).

Tablo 16. Nekrotizan ve nonnekrotizan olgularda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Nekroz	N	Ortalama± Standart Sapma	P
WBC	Yok	260	10,97±4,72	0,070*
	Var	15	13,59±5,82	
	Total	275		
RDW	Yok	260	14,52±1,66	0,828*
	Var	15	14,16±0,70	
	Total	275		
PLT	Yok	260	223,89±86,15	0,083*
	Var	15	206,07±63,68	
	Total	275		
NLO	Yok	260	11,67±12,90	0,077*
	Var	15	16,60±14,36	
	Total	275		
PLO	Yok	260	260,50±219,19	0,911*
	Var	15	286,39±244,40	
	Total	275		
CRP	Yok	260	31,02±45,52	0,026*
	Var	15	78,74±78,61	
	Total	275		
MPV	Yok	260	8,77±0,87	0,163**
	Var	15	9,10±0,76	
	Total	275		

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

Nekrotizan pankreatitli olguların hastanede yatış günü ortalaması 26,40±16,30 gün iken nonnekrotizan olgularının yatış günü ortalaması 9,59±5,05 gün olarak hesaplandı. Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları yatış günleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde nekrotizan pankreatit vakalarının yatış günleri daha fazla bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 17).

Tablo 17. Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit tanılı vakaların yatış günleri arasındaki ilişki.

Nekroz Varlığı	N	Ortalama yatılan gün sayısı ± standart sapma	P
Yok	260	9,59±5,05	<0,001
Var	15	26,40±16,30	

Hastalığın şiddeti ve yoğun bakım yatışları karşılaştırıldığında şiddetli akut pankreatit tanısı olan hastaların yoğun bakım yatışının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastalık şiddeti ve yoğun bakıma yatış ilişkisi.

		Yatış yeri		Total	P
		Servis	Yoğun bakım		
Hastalığın Şiddeti	Hafif	170	31	201	<0,001
	Şiddetli	46	28	74	
	Total	216	59	275	

Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde WBC, RDW, NLO, PLO, CRP değerleri yoğun bakım yatışı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla; p=0,002, p=0,010, p<0,001, p=0,005, p=0,001) (Tablo 19).

Tablo 19. Yoğun bakıma yatış ve laboratuvar verileri ilişkisi.

	Yatış Yeri	N	Ortalama± Standart Sapma	P
WBC	Servis	216	10,54±4,20	0,002*
	Yoğun bakım	59	13,21±6,18	
	Total	275		
RDW	Servis	216	14,34±1,47	0,010*
	Yoğun bakım	59	15,08±2,01	
	Total	275		
PLT	Servis	216	233,26±67,73	0,050*
	Yoğun bakım	59	231,44±131,45	
	Total	275		
NLO	Servis	216	9,68±9,78	<0,001*
	Yoğun bakım	59	20,21±18,84	
	Total	275		
PLO	Servis	216	232,85±170,61	0,005*
	Yoğun bakım	59	368,31±326,43	
	Total	275		
CRP	Servis	216	26,17±36,66	0,001*
	Yoğun bakım	59	60,93±73,16	
	Total	275		
MPV	Servis	216	8,76±0,88	0,269**
	Yoğun bakım	59	8,91±1,05	
	Total	275		

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

Post-ERCP pankreatit olguları diğer olgularla karşılaştırıldığında; yatış günleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa saptanmıştır (p=0,011). Vakalar WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP açısından karşılaştırıldığında WBC değerleri post-ERCP pankreatit tanılı vakalarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,039) (Tablo 20). Post-ERCP pankreatit tanılı vakalar ile diğer vakaların hastalık şiddeti karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,055) (Tablo 21).

Tablo 20. Post-ERCP pankreatit tanılı vakaların, diğer vakalar ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi.

	Post-ERCP Pankreatit	N	Ortalama Değerler± Standart Sapma	P
WBC	Var	16	9,11±3,66	0,039*
	Yok	259	11,23±4,85	
RDW	Var	16	14,30±1,08	0,977*
	Yok	259	14,51±1,65	
PLT	Var	16	231,38±73,52	0,902*
	Yok	259	232,96±85,98	
MPV	Var	16	8,87±0,86	0,724**
	Yok	259	8,79±0,93	
NLO	Var	16	7,13±6,44	0,076*
	Yok	259	12,24±13,25	
PLO	Var	16	201,61±107,28	0,356*
	Yok	259	265,64±224,94	
CRP	Var	16	17,43±21,80	0,236*
	Yok	259	34,62±49,95	
Yatış Gün Sayısı	Var	16	7,25±4,34	0,011
	Yok	259	10,71±7,33	

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

Tablo 21. Hastalık şiddeti ve post-ERCP pankreatit ilişkisi.

		Post-ERCP Pankreatit		Total	P
		Var	Yok		
Hastalığın Şiddeti	Hafif	15	186	201	0,055
	Şiddetli	1	73	74	
	Total	16	259	275	

WBC, NLO, PLO, RDW, PLT, MPV, CRP değerleri exitus olan hastalar ve exitus olmayan hastalarda karşılaştırıldığında; NLO, RDW ve CRP değerleri exitus olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (sirasıyla; p=0,005, p<0,001, p=0,004). PLT değeri ise exitus olan hastalarda anlamlı Şekilde düşük saptanmıştır (p=0,022) (Tablo 22).

Tablo 22. Exitus olan ve olmayan hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Ölüm	N	Ortalama±Standart Sapma	P
WBC	Ex	17	12,20±6,64	0,506*
	Sağ	258	11,04±4,67	
RDW	Ex	17	16,10±2,41	<0,001*
	Sağ	258	14,40±1,51	
PLT	Ex	17	197,35±116,89	0,022*
	Sağ	258	235,21±82,45	
MPV	Ex	17	9,15±1,20	0,095**
	Sağ	258	8,77±0,90	
NLO	Ex	17	24,34±24,88	0,005*
	Sağ	258	11,12±11,44	
PLO	Ex	17	430,89±404,97	0,102*
	Sağ	258	250,78±198,71	
CRP	Ex	17	93,87±86,91	0,004*
	Sağ	258	29,65±42,71	

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

5.4. Diğer Laboratuvar Parametreleri ile Pankreatit İlişkisi

Hastaların diğer biyokimyasal parametrelerinin hastalık Şiddeti ile karşılaştırılması tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Tüm laboratuvar parametreleri ile hastalık şiddetinin ilişkisi.

		N	Ortalama±Standart Sapma	P
Glu	Hafif	201	128,08±52,58	<0,001*
	Şiddetli	74	160,80±65,11	
	Total	275	136,88±57,95	
BUN	Hafif	201	16,05±9,66	<0,001*
	Şiddetli	74	24,63±22,88	
	Total	275	18,35±14,9	
AST	Hafif	201	163,73±234,35	<0,001*
	Şiddetli	74	417,57±309,69	
	Total	275	232,03±279,93	
ALT	Hafif	201	163,76±209,65	<0,001*
	Şiddetli	74	519,88±2256,60	
	Total	275	259,58±1189,03	
D.Bil	Hafif	201	1,02±1,52	<0,001*
	Şiddetli	74	1,31±1,23	
	Total	275	1,1±1,45	
ALB	Hafif	201	3,82±0,48	<0,001**
	Şiddetli	74	3,58±0,53	
	Total	275	3,76±0,50	
ALK	Hafif	201	164,37±128,52	0,005*
	Şiddetli	74	180,31±92,65	
	Total	275	168,66±119,97	
GGT	Hafif	201	257,26±299,60	0,001*
	Şiddetli	74	351,82±348,52	
	Total	275	282,70±315,67	
Kre	Hafif	201	1,11±1,06	0,002*
	Şiddetli	74	1,17±0,65	
	Total	275	1,12±0,97	
LDH	Hafif	201	372,18±221,71	<0,001*
	Şiddetli	74	597,62±286,26	
	Total	275	432,84±260,28	
T.Bil	Hafif	201	2,07±2,34	0,001*
	Şiddetli	74	2,46±1,89	
	Total	275	2,18±2,23	
T.Prot	Hafif	201	6,58±0,66	0,010**
	Şiddetli	74	6,32±0,78	
	Total	275	6,51±0,70	
Na	Hafif	201	137,37±3,39	0,804*
	Şiddetli	74	137,28±3,93	
	Total	275	137,34±3,54	
Amilaz	Hafif	201	1083,49±954,47	0,784*
	Şiddetli	74	1608,72±5089,92	
	Total	275	1224,82±2760,75	
Lipaz	Hafif	201	2128,87±2092,35	0,643*
	Şiddetli	74	1969,30±2071,40	
	Total	275	2085,92±2084,17	

* Mann Whitney U, ** Bağımsız Gruplarda T Testi

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut pankreatit hafif, kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan yaşamı ileri derece tehdit eden, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen farklı klinik görünümle ile karşımıza çıkan, yüksek morbidite ve mortalite gösteren, sık görülen bir hastalıktır. Hastalığın erken teşhis edilmesi ve şiddetinin erken dönemde belirlenmesi, hem hastanın en kısa sürede yatırılarak en uygun tedavinin verilmesinde hem de gelişebilecek komplikasyonların ve mortalitenin önüne geçilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla ucuz ve invazif olmayan parametrelerin günlük uygulamada kullanıma girmesi akut pankreatit tanılı hastaların yönetiminde ve prognozunun anlaşılmasında büyük fayda sağlayacaktır (20-22). NLO, WBC, MPV, PLT, PLO, CRP gibi parametreler; inflamasyonu göstermesi, kolay ulaşılabilir olması, hızlı çalışabilmesi nedeniyle inflamatuvar süreçler barındıran malignite, SVO, kalp yetmezliği, pnömoni, pulmoner emboli, pankreatit gibi hastalıklarda şiddeti ve mortaliteyi gösterip gösteremeyeceği konusunda incelenmiştir (23-29). Bizde çalışmamızda son dönemde birçok inflamatuvar hastalıkta prognostik önemi incelenmiş ve gösterilmiş olan bu değerler ile pankreatit şiddetinin ilişkisini ve bu markerların hastalığın prognozunu tahminde kullanılıp kullanılmayacağını inceledik.

Akut pankreatit insidansı 100 000 de 4,9-35 arasında değişmektedir. Hastalığın görülme sıklığı incelendiğinde; cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık bulunmamaktadır, siyahilerde beyazlara göre yaklaşık 3 misli daha sık görülmektedir, en çok 30-60 yaşları arasında görülmektedir (3, 4). %80 hastada klinik hafif seyredip ciddi morbidite oluşturmazken, %20 hastada şiddetli seyretmekte, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Akut pankreatit, Amerika'da çalışmalarda her yıl 300 000'den fazla hastanın hastaneye yatış nedeni olarak bulunmuştur. Hastaneye yatan bu olguların yaklaşık 20 000'inin öldüğü bilinmekle beraber son yıllarda dünya genelinde yapılan çalışmalarda şiddetli pankreatit vakalarında azalma yaşandığı da görülmektedir (11-13). Literatür incelendiğinde Kara ve arkadaşlarının akut pankreatit tanılı hastalar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada yaş ortalaması 59±18 yıl ve erkek hasta oranı %36, kadın hasta oranı %64 olarak tespit edilmiştir (164). Frey ve arkadaşları tarafından yapılmış olan

akut pankreatit tanılı 70 231 hastanın incelendiği retrospektif başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 55.0 bulunurken erkek hasta oranı %46, kadın hasta oranı ise %54 olarak tespit edilmiştir (165). Girgin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise akut pankreatit tanısı almış olan hastaların yaş ortalaması 58,2 yıl, erkek hasta oranı %40,6, kadın hasta oranı ise %59,4 olarak tespit edilmiştir (166). Kendi çalışmamıza bakıldığında zaman yapılmış olan diğer çalışmalara paralel şekilde akut pankreatit tanılı 275 hastanın ortalama yaşları $62,36 \pm 18,70$ yıl olarak saptanmıştır. Erkeklerin yaş ortalaması $61,01 \pm 17,94$ yıl iken kadınların yaş ortalaması $63,66 \pm 19,38$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kadın hasta oranının erkek hasta oranına göre bir miktar fazla olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 135'i erkek (%49,1), 140'ı kadın (%50,9) olarak saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Akut pankreatit ile ilgili bir çok çalışma yapılmış; etiyojisine yönelik değişik çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Etiyolojide en sık görülen nedenler değişik ülkelerde farklı sonuçlar verebilmektedir (97, 167). Örnek verecek olursak alkol kullanımı avrupada en sık görülen etiyojik neden iken ülkemizde en sık görülen etiyojik neden safra taşları ve diğer biliyer sebeplerdir (167-171). Genel olarak bakılacak olursa bu iki neden (safra taşları ile alkol kullanımı) etiyojinin yaklaşık % 70-80'ini meydana getirmektedir (172). Etiyolojide rol alan diğer nedenlere bakıldığında pankreas kanalı yaralanması, hipertrigliseridemi, anatomik veya fizyolojik pankreas anomalileri, malignite, ilaçlar, genetik nedenler, hiperkalsemi, enfeksiyonlar, toksinler, ERCP, biliyer çamur ve otoimmün pankreatit görülecektir. Akut pankreatitli hastaların %2-37'sinde bir etiyoji tanımlanamaz ve bu hastalar idiyopatik olarak adlandırılır (45, 62, 171, 173). Ülkemizde ve dünyada akut pankreatit üzerine yapılan pek çok çalışmada hastalığın etiyojiside incelenmiştir. Çalışmalara bakılacak olursa Ayten ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 129 akut pankreatit tanılı hasta incelenmiş; etiyojide en sık nedenler %64,3 ile biliyer nedenler ve %26,4 ile idiyopatik olarak saptanmıştır (173, 174). Tamer ve arkadaşlarının incelediği 84 akut pankreatit tanılı hastada etiyojide %66 ile biliyer nedenler saptanırken %31 hasta idiyopatik akut pankreatit olarak saptanmıştır (175). Soylu ve arkadaşları 60 nonbiliyer akut pankreatit tanılı hastayı incelemiş; etiyojisi aydınlatılan hastaların %13,3'ü alkole bağlı, %10 hiperlipidemi

nedenli, %6,7 ise hiperkalsemiye bağlı olarak saptanmış, %70 hastada ise etiyoloji saptanamış ve idiyopatik olarak değerlendirilmiştir (176). Dđnyada yapılan çalışmalara bakıldığında Frey ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %32.6'sında biliyer etiyolojiler, %67,4'ünde ise nonbiliyer etiyolojiler saptanmıştır. Nonbiliyer hastalarda tespit edilebilen etiyolojilerden en sık %20.3 ile alkol gđrđlđrken; hastaların %36.6'sında etiyoloji aydınlatılamamış ve idiyopatik akut pankreatit olarak kabul edilmiştir (165). Avrupa genelinde Di-Magno ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada akut pankreatit etiyolojisinin en sık %3-66 ile alkol kullanımı, %10-56 biliyer nedenler ve %8-44 idiyopatik nedenlerden kaynaklandığı saptanmıştır (170). Avusturalya'da akut pankreatit tanılı 932 hasta ile yapılan bir çalışmada etiyolojide %40 safra taşı, %22 alkol kullanımı, %3.9 oranında post-ERCP pankreatit saptanırken %25.6 hasta idiyopatik olarak değerlendirilmiştir (177). Bizim çalışmamız etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde en sık nedenler 185 hasta ile (%67,3) biliyer nedenler ve 56 hasta ile (%19,9) idiyopatik akut pankreatit olarak bulunmuştur. Alkol ise sadece 4 hastanın (%1,5) etiyolojisinde tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatđr ile uyumlu olarak etiyolojide en sık iki nedenin biliyer sebepler ve idiyopatik akut pankreatit olduğu gđrđlmüřtđr. Çalışmamız literatđr ile kıyaslandığında biliyer pankreatit oranı bir miktar fazla çıkmıştır, bu oransal fazlalık kliniğimizin bulunduğu bđlgede ERCP işlemi yapılan tek merkez olması ve safra yolu patolojilerinin tedavi için kliniğimize yđnlendirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalarda pankreatit etiyolojisinde alkol kullanımının daha çok erkek hastalarda gđrđldđđđ sonucuna varılmış olup bizim çalışmamızda da alkol ile ilişkili pankreatit dđřđnđlen 4 hastanın hepsinin erkek hasta olduğu gđrđlmüřtđr. Çalışmalarda biliyer etiyolojilerin daha çok kadınlarda gđrđldđđđ tespit edilmiş olup, çalışmamızda biliyer etiyolojiye sahip pankreatit hastalarının %56,3'đnđn kadın %43,7'sinin erkek olduğu bulunmuş ve bu açıdan da çalışmamız istatistiksel olarak genel literatđr ile uyumlu gđrđlmüřtđr (3, 170).

Tıp ve teknolojide gelişmeler sonucunda akut pankreatitte mortalite oranları %10'lardan %2,1-7,8'lere kadar gerilemiş olsa da mevcut tabloyla bile akut pankreatit potansiyel olarak ۆlđmcđl bir durumdur (3, 18). ۆlkemizde 129 akut pankreatit tanılı hasta ile yapılmış retrospektif bir çalışmada 6 hastanın (%4,7) ex olduğu tespit edilmiştir (174). 2005-2008 tarihleri arasında nonbiliyer akut pankreatit

tanısı alan 60 vaka ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise % 3 oranında mortalite geliştiği gözlenmiştir (176). Bizim çalışmamızda ise akut pankreatit tanısı olan hastaların 17'sinin hastane yatışı esnasında ex olduğu görülmüş olup mortalite %6,2 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki mortalite oranı literatüre göre dünya geneli ile uyumlu olmasına rağmen yurt içinde yapılan diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek olması çalışma evreninin daha geniş olmasına bağlıdır.

NLO, hemogram parametrelerinden olan nötrofil değerinin lenfosit bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. Enfeksiyonlarda, inflamasyonda ve bazı kanserlerde önemli rolleri bulunan fagositik hücrelerden olan nötrofiller, kemik iliğindeki kök hücrelerden üretilerek dolaşıma salınır. Lökositlerin başka bir alt tipi olan lenfositler ise adaptif immün sistemin önemli bir parçasıdır. Lökositler vücuda yabancı antijenlerin tanınıp yanıt oluşturulmasında, patojenlerin veya patojene maruz kalmış hücrelerin yok edilmesinde ve immün hafızanın oluşmasında önemli rol oynarlar. İnflamatuvar süreçlerde, süreç başlangıcından sonra genellikle 24 saat içinde lenfopeni gelişir. İnflamasyon bu süreçte kontrol edilemezse, vücutta apoptoz kaskadı uyarılır ve bu lenfopenide derinleşme ile sonuçlanır (178-182). Neticede inflamasyonun derinliği ile paralel bir lenfopeni ve nötrofil düzeyinde artış tablosu ortaya çıkar (183). Böylece NLO hem akut inflamasyonu gösteren nötrofil artışını, hem de fizyolojik stresi gösteren lenfosit düşüşünü beraber yansıtan bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır (135).

Çalışmalarda NLO ile inflamasyon ilişkisi araştırılmış ve patofizyolojisini açıklamaya yönelik pek çok teori ortaya atılmıştır. Literatürde inflamasyon ile giden pek çok hastalıkta NLO artışının incelendiği görülmektedir. Kanserler, serebrovasküler olaylar, akut myokard enfarktüsü, gastrointestinal hastalıklar (apandisit, kolesistit vb.) bunlardan bazılarıdır (29, 182, 184, 185). NLO'nun önemi öncelikle malignite hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Tümör etrafında gelişen inflamasyonun tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastaz kabiliyetini etkilediği kabul edilir. Bu tabloda, nötrofiller ve lenfositlerin önemli bir rolü vardır. NLO protümöral inflamatuvar mekanizma ve antitümöral immün mekanizmadaki dengenin bir belirtecidir (178-181). NLO yüksekliğinin, klinik olarak net karar verilemeyen hastalarda kötü prognozu gösterdiği düşünülmektedir (186). Örnek verecek olursak kanser prognozu ile NLO arasındaki ilişkiyi araştıran

çalışmalarda Yamanaka ve arkadaşları NLO artışının gastrik kanserde, Walsh ve arkadaşları ise çalışmalarında kolo-rektal kanserde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (97, 187). Yapılan başka bir çalışmada ise septik şok tanılı hastalarda lenfopeninin mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (182).

Literatür incelendiğinde inflamatuvar ve enfeksiyoz süreçler barındıran akut pankreatit ile lenfosit-nötrofil değerlerini inceleyen pek çok çalışma yapıldığı görülecektir; Han ve arkadaşlarının 2017 yılında 1639 akut pankreatit tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada; NLO ile Ranson skoru ve hastanede yatış süreleri kıyaslanmış istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyonları olduğu görülmüş ve NLO'nun şiddetli akut pankreatiti tanımada kullanılabilir bir parametre olabileceği dşnlmştir (141). Zhang ve arkadaşlarının 2016 yılında 974 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada ise; akut pankreatit tanılı hastalarda başvuru esnasında bakılan NLO yüksekliğinin kalıcı organ yetmezliğini, yoğun bakım ünitesinde uzun yatışı ve hastane içi mortaliteyi göstermede bağımsız bir risk faktörü olabileceği tespit edilmiştir (21). Azab ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada NLO'nun uzun hastane yatışı veya yoğun bakım gereksinimi benzeri olumsuz durumların tahmininde WBC'ye göre daha doğru netice verdiği sonucuna varılmıştır (145, 188, 189). Suppiah ve arkadaşları tarafından yapılan akut pankreatit tanılı 146 hastayı içeren bir çalışmada ilk üç günde NLO düzeyleri ölçülmüş, şiddetli akut pankreatitte hafif akut pankreatite göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiş, ayrıca akut pankreatitte bağımsız negatif prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir (29). Kara ve arkadaşları tarafından 255 hasta ile yapılan bir çalışmaya göre şiddetli akut pankreatit tanılı hastalarda NLO hafif gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ancak biliyer ve nonbiliyer ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (164). Bizim çalışmamıza bakıldığında hafif ve şiddetli akut pankreatit olguları kıyaslandığında NLO anlamlı şekilde şiddetli vakalarda yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Biliyer ve nonbiliyer akut panreatit vakaları ayrı ayrı hastalık şiddeti ve NLO ilişkisi incelendiğinde; NLO hem biliyer pankreatit vakalarında hem de non biliyer pankreatit vakalarında şiddetli akut pankreatitte istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Çalışmamızda Suppiah ve arkadaşlarının çalışması ile Han ve arkadaşlarının çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiş ve çalışmamızın genel literatür ile uyumlu

olduğu düşünölmüştür. Ancak adı geçen iki çalışmada da biliyer ve nonbiliyer pankreatit vakaları ayrı ayrı değeriendirilmemiş tüm hastalar tek seferde incelenmiştir. Bu nedenle bu çalışmalarda biliyer ve nonbiliyer pankreatit olgularında NLO düzeyinde anlamlı bir fark olup olmadığı bilinmemektedir (29).

NLO ile hastaların hastanede yattığı toplam süre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği görölmüştür ($p=0,047$). Han ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde yatış süresi ve NLO değeriinin pozitif korelasyonu saptanmış olup verimiz literatür ile uyumlu görölmüştür (141). Bu veriye göre başvuruda NLO yüksek olan hastaların daha uzun süre hastane yatışı olacağı sonucu elde etmiş olmaktayız.

Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları arasında NLO değeriileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görölmemiştir ($p=0,077$). Literatür incelendiğinde ise nekroz varlığı, yoğun bakım yatışı ve NLO ilişkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma olmadığı görölmektedir. Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastalara bakıldığında istatistiksel olarak NLO değeriilerinin yoğun bakım yatışı olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek tespit edildiği göröldü ($p<0,001$). Azab ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalık seyrindeki olumsuz durumlarla NLO yüksekliği ilişkili bulunmuş olup bizim çalışmamızda yoğun bakım yatışının yüksek olması bu açıdan uyumludur. Başvuru esnasında NLO yüksek olan hastaların yoğun bakım ihtiyacı açısından yakın takibi yapılmalıdır (145, 188). NLO değeri exitus olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında; exitus olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0,005$). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında NLO düzeyinin hastane içi mortaliteyi göstermede bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünölmüş olup çalışmamız bu literatürü destekler niteliktedir (21).

Mevcut veriler ışığında NLO düzey değeriışikliğinin Ranson kriterleri ile birlikte hastalık prognozunu anlamak için kullanılabilir basit ve ucuz bir yöntem olabileceği düşünölebilir.

Eritrosit boyutlarındaki heterojenite (anizositoz) RDW olarak adlandırılır. RDW artışı eritrosit hacminde variabilitede artış olduğu manasına gelir (149, 150). Yapılan bazı çalışmalarda; inflamasyon ve oksidatif stresin, eritrosit hemostazını

bozarak RDW yüksekliğini yapan muhtemel neden olduğu gösterilmiştir (151, 152). İnflamasyonun hem demir metabolizmasını etkileyerek hem de eritrositlerin ömrünü ve eritropoistine olan yanıtını azaltarak RDW yüksekliğine sebep olduğu düşünülmektedir (150, 153, 154). Yapılan çalışmalarda RDW ile CRP, IL-6, fibrinojen gibi inflamasyon markerlarının anlamlı ilişkisi bulunmuştur (190-192). Yapılan çalışmalarda RDW'nin kardiyovasküler hastalıklarda, pnömonilerde, ARDS'de toplu yaşam alanlarındaki yaşlı hastalarda mortaliteyi gösteren önemli bir marker olabileceğini düşündüren veriler elde edilmiştir (23, 25, 193-196). Avrupa Kalp Cemiyeti'nin 2012'de yayınladığı kalp yetmezliği kılavuzunda; RDW düzeyi yüksekliği, kalp yetmezliğinde, artmış morbidite ve mortalitenin bağımsız göstergelerinden biri olarak yerini almıştır (155, 156). Yapılan geniş katımlı bir çalışmaya göre yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de artırmaktadır (157). Şenol ve arkadaşlarının 102 akut pankreatit hastası ile yapmış olduğu RDW ile akut pankreatit ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise RDW düzeyinin akut pankreatit vakalarında mortaliteyi öngörmeye güçlü bir parametre olduğu tespit edilmiştir (27). Wang ve arkadaşlarının 120 hasta ile yaptığı akut pankreatit-RDW ilişkisini inceleyen bir çalışmada RDW artışı ile hastaların hesaplanan APACHE-II skorları korele bulunmuştur. Bu çalışmada total mortalite %13, hafif grupta ortalama yatış süresi 12 gün, şiddetli grupta ortalama yatış süresi 18 gün olarak bulunmuştur ayrıca RDW'nin mortalite ve yatış süresinin önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir (196). Yao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hafif pankreatit hastalarının başvurudaki RDW düzeyleri (12.6 ± 0.59) sağlıklı gruba göre (13.42 ± 0.85) istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük bulunmuş ancak ciddi akut pankreatit tanılı hastaların RDW düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (154). Karaca ve arkadaşları tarafından 121 akut pankreatit tanılı hasta değerlendirilmiş RDW değerlerinin yüksekliğinin mortaliteyle ilişkisi bulunmuştur ($p=0.031$). Ancak Ranson skoru ile belirlemiş oldukları hastalık şiddeti ve RDW arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0.274$) (9). Bizim çalışmamıza bakıldığında hafif ve ağır pankreatit vakalarının RDW değeri incelendiğinde ağır vakalarda Şenol ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ($p=0,009$) olduğu tespit edilmiştir ancak hastaların yatış süreleri ile RDW değerleri korelasyonu incelendiğinde; anlamlı bir

korelasyon ilişkisi görülmemiştir ($p=0,144$). Benzer şekilde nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları arasında RDW değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,828$). Yatış süresi ile RDW ilişkisi bir çok çalışmada incelenmemiştir ancak Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yatış süresi ile RDW yüksekliği arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur (196). Bizim çalışmamızda yatış süresi ile ilgili bir korelasyon tespit edilmemesinin, Wang ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite oranının ve yatış süresinin literatüre ve çalışmamıza göre çok daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde istatistiksel olarak RDW değerinin yoğun bakım yatışı olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek tespit edildiği görüldü ($p=0,010$). RDW değeri, exitus olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında; exitus olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). RDW'nin yukarıda bahsi geçen çalışmalarla ve genel literatüre uyumlu şekilde mortalite ile ilişkisi görülmüş olup çalışmamız bu açıdan literatürü desteklemektedir (27, 196). RDW düzeyinin hastalık şiddeti ve mortalite hakkında fikir verebilecek önemli bir marker olduğu düşünülmüştür.

MPV, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede kullanılan bir parametre olup trombosit fonksiyonunda dolaylı bir göstergesidir (124). Kanda trombosit sayısı azaldığında trombopoetin uyarılır ve megakaryosit üretimi artar. Artmış megakaryosit üretimi nedeniyle kemik iliğinden, trombositlere göre daha büyük olan megakaryositler periferik dolaşıma geçer. Yani trombositopenilerde dolaşımda artan megakaryositlere bağlı olarak MPV artar (125, 126). MPV'nin inflamasyonda artışı da trombositlerin tüketilmesi sonrası yeni, genç büyük trombositlerin üretilerek kana salınması ile ilişkilendirilmiştir (197). Bilindiği üzere büyük trombositlerin adezyona ve agregasyona yatkınlıkları yüksektir bu nedenle MPV, trombozun patofizyolojisinde de bizlere fikir vermektedir (198-200). Literatürde MPV ile inme, pulmoner emboli, kanser, pankreatit, sepsis, ülseratif kolit, diyabet, hipertansif kriz, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi birçok hastalık arasında ilişki araştırılmıştır (126, 129, 201, 202). MPV düzey artışının, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarda kötü prognoz göstergesi olduğu tespit edilmiştir (129, 131). MPV ile akut pankreatit ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise Yılmaz ve

arkadaşlarının 30'u sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 60 vaka ile yaptığı bir çalışmada; akut pankreatit hastalarında MPV değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ileri derecede yüksek bulunmuştur ($8.82 \pm 1.33 \text{ fL}$ - $7.94 \pm 0.54 \text{ fL}$) ($p < 0.001$). Korelasyon analizine bakıldığında ise MPV değerinin, inflamasyon belirteci olarak bilinen CRP seviyesi ile korele olduğu görüldü ($p < 0.001$) (132). Akbal ve arkadaşları tarafından yapılan pankreatit ve MPV ilişkisini araştıran başka bir çalışmada 24 akut biliyer pankreatit ve benzer demografik özelliklere sahip 24 sağlıklı kişi karşılaştırılmış. Başvuru esnasındaki MPV düzeyinin hasta grupta ($8.6 \pm 1.4 \text{ fL}$) sağlıklı gruba göre ($7.6 \pm 0.7 \text{ fL}$) daha yüksek olduğu tespit edilmiş ($p = 0.005$) ancak hasta grupta hastalığın başlangıç ve remisyonundaki MPV değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p = 0.648$) (190). Karabulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 104 akut pankreatitli hastanın aktif hastalık döneminde ve hastalık tamamen düzeldikten sonraki MPV düzeyleri karşılaştırıldığında MPV'nin hastalık esnasındaki değerlerinin hastalık sonrasına göre daha yüksek olduğu bulundu. MPV düzeyinin akut pankreatitin erken tanısında ve hastalığın takibinde faydalı olabileceği sonucuna varıldı (203). Beyazit ve arkadaşlarının yapmış olduğu akut pankreatit ve MPV ilişkisini inceleyen bir çalışmada 144 hasta 40 sağlıklı olgu değerlendirilmiş sonucunda akut pankreatit tanılı hastalarının MPV değerlerinde ($8.06 \pm 0.71 \text{ fL}$) sağlıklılara göre ($8.63 \pm 0.62 \text{ fL}$) istatistiksel açıdan anlamlı bir düşme tespit edilmiştir ($p < 0.001$) (204). Bizim çalışmamıza bakıldığında akut pankreatit vakaları ayrı ayrı biliyer, nonbiliyer ve tüm hastalar olarak gruplanmış, tüm grupların MPV değerleri kendi içinde hafif ve ağır alt gruplarda incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Hastaların yatış süreleri ile MPV değerleri korelasyonu incelendiğinde MPV değeri ile yatış süresinde bir korelasyon bulunmamıştır ($p = 0,329$). Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları arasında MPV değerleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p = 0,163$). Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p = 0,269$). MPV değerleri exitus olan hastalar ve exitus olmayanlar hastalarda karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p = 0,095$). Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPV artışı anlamlı

görülmüşken, Beyazıt ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPV düşüğü anlamlı olarak değerlendirilmiş, Akbal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların aktif hastalık döneminde ve tedavilerinin tamamlanması sonrası bakılan MPV düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamış, bizim yaptığımız çalışmada ise tüm gruplarda belirgin farklılık saptanmamıştır (190, 204). Yapılan çalışmaların sonuçlarındada görüldüğü üzere MPV ve pankreatit ilişkisi üzerine çelişkili sonuçlar elde edilmekte ve bazı çalışmalarda yüksekliği anlamlı sonuç verirken bazı çalışmalarda düşüklüğü anlamlı sonuç vermektedir. MPV pankreatit ilişkisi üzerine bir konsensus oluşmamış olup MPV değeri ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bunun haricinde bizim çalışmamızda MPV düzeyleri ve hastalık şiddeti arasında ilişki bulunamaması, MPV düzeyinin kardiyovasküler hastalıklardan etkileniyor olması ve bizim popülasyonumuzda kronik kalp hastalığı olan vakaların da bulunması olabilir.

PLO, inflamatuvar belirteç olarak araştıran bir marker olup trombotik inflamatuvar hastalıklar, malignite, kardiyovasküler hastalıklar, pankreatit gibi inflamatuvar süreçlerin etkin olduğu hastalıklarda çalışılmıştır (144-146). Non-ST miyokard enfarktüsü tanılı 619 hastada yapılmış olan bir çalışmada PLO'nun normale göre yüksek olmasının mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (145). PLO ve akut pankreatit ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Kaya ve arkadaşlarının 418 hasta ile yaptığı PLO ile akut pankreatit ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada PLO düzeyinin şiddetli akut pankreatit vakalarında, hafif akut pankreatit vakalarına göre anlamlı derecede yüksek saptandığı, PLO ile Ranson kriterlerinden WBC, AST, LDH arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $P < 0.001$, $P < 0,001$, $P = 0.010$). Çalışmanın sonucunda artmış PLO seviyesinin şiddetli akut pankreatitin bağımsız prediktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür (147). Kaplan ve arkadaşları tarafından yapılan 142 hasta içeren bir çalışmada PLO ve NLO kombinasyonunun akut pankreatit prognozunu gösteren Ranson, Atlanta ve BISAP skorlama sistemlerine benzer sonuçlar vermiş olduğu görülmüştür (205). İlhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma akut pankreatit tanılı gebe hastalarda PLO parametre olarak incelenmiş hastalık prognozunu göstermede prediktif öneme sahip olduğu gösteren anlamlı bir sonuç görülmemiştir (206). Bizim çalışmamıza bakıldığında Kaya ve arkadaşları ile Kaplan ve arkadaşlarının

çalışmalarına benzer olarak hafif ve ağır pankreatit vakalarının PLO değerleri karşılaştırıldığında ağır vakalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (147, 205). Biliyer ve nonbiliyer pankreatit olgularının PLO değerleri ayrı ayrı hafif ve ağır pankreatit vakalarında kıyaslandığında iki grupta anlamlı şekilde PLO değerinin şiddetli vakalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla; $p=0,012$, $p=0,001$). İlhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada anlamlı bir sonuç çıkmaması; hasta profilinin gebelerden oluşuyor olması ve gebelikteki inflamatuvar durumların PLO'yu etkilemesine bağlı düşünülmüştür (206). Hastaların yatış süreleri ile PLO değerleri korelasyonu incelendiğinde yatış süresi ile herhangi bir korelasyon görülmedi ($p=0,014$). Nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları arasında PLO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p=0,911$). Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde PLO değerinin yoğun bakım yatışı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildiği görüldü ($p=0,005$). PLO değerleri, exitus olan ve exitus olmayan hastalarda karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p=0,102$). Literatürde nekrotizan hastalar, yoğun bakım yatışı, exitus ve PLO değerlerinin ilişkisini araştıran yeterli veri olmaması nedeniyle bu konuda bir kıyaslama yapılamamıştır.

WBC, akut pankreatitte önemli marker olup Ranson ve İmrie gibi hastalık prognozunu gösteren skorlamalarda bir parametre olarak kullanılmaktadır. Kolay ulaşılabilir basit bir laboratuvar testidir. Bir çok çalışmada WBC değerinin şiddetli akut pankreatitte anlamlı şekilde yüksek çıktığı görülmüştür. Örnek verecek olursak Han ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1636 akut pankreatit hastasının incelemesinde WBC değeri şiddetli akut pankreatitte ($14.79\pm 6.06G/L$) hafif akut pankreatite göre ($10.89\pm 4.11G/L$) anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (141). Kendi çalışmamıza bakıldığında hafif ve ağır pankreatit vakalarının WBC değerleri karşılaştırıldığında ağır vakalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Hastaların yatış süreleri ile WBC değerinin korelasyonu incelendiğinde; yatış süreleri ile pozitif korele ilişkisi olduğu görüldü ($p=0,030$). Biliyer ve nonbiliyer pankreatit olgularının WBC değerleri ayrı ayrı hafif ve ağır pankreatit vakalarında kıyaslandığında iki grupta anlamlı şekilde WBC değerinin

şiddetli vakalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla; $p < 0,001$, $p = 0,001$). Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde istatistiksel olarak WBC değerinin yoğun bakım yatışı olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek tespit edildiği görüldü ($p = 0,002$). Çalışmamızın sonuçları literatürü desteklemektedir. Post-ERCP pankreatit olguları diğer olgularla karşılaştırıldığında WBC değeri, post-ERCP pankreatit tanılı vakalarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p = 0,039$). Bu durum post ERCP pankreatit hastalarının çoğunun hafif akut pankreatit grubuna girmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Akut pankreatit, çoğunlukla kanama ve trombozunda eşlik ettiği sistemik inflamatuvar bir süreçtir (128). Literatüre bakıldığında akut pankreatit ve PLT düzeyi ilişkisine yönelik farklı sonuçlar veren çalışmalar olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda akut pankreatit tanılı hastalarda PLT seviyesinde anlamlı farklılık görülmemiştir örnek verilecek olursa; Yao ve arkadaşları tarafından hemogram parametreleri ve akut pankreatit ilişkisini inceleyen 204 hasta ve 106 sağlıklı kişi ile yapılan bir çalışmada PLT değerinde hasta ve sağlıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (154). Akbal ve arkadaşları tarafından yapılan akut pankreatit PLT ilişkisini de inceleyen başka bir çalışmada ise aktif hastalık sırasında ve tedavinin tamamlanması sonrası bakılan PLT değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (190). İlhan ve arkadaşları tarafından yapılan akut pankreatit gelişen gebe hastaları inceleyen bir çalışmada PLT düzeyi ile akut pankreatit arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (206). Bazı çalışmalarda ise enflamasyon neticesinde trombositlerin tüketilmesi ile PLT değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük geliştiği gösterilmiştir. Örnek verilecek olursa; Mimidis ve arkadaşları tarafından yapılan 54 hasta içeren bir kohort çalışmasında hastalığın başlangıç ve remisyonundaki trombosit endeksleri incelenmiş; akut pankreatitin sistemik inflamatuvar bir süreç meydana getirip trombosit tüketimine sebep olarak PLT seviyesini azalttığı gösterilmiştir (207). Osada ve arkadaşları tarafından yapılan 40 hastayı içeren prospektif bir çalışmada; tüm akut pankreatit hastalarında ortalama trombosit değerlerinin normal sağlıklı gruba göre düşük olduğu, şiddetli pankreatit grubunda ise hafif gruba göre daha belirgin bir trombosit düşüşü olduğu görülmüştür. Çalışmada ayrıca PLT ve CRP korelasyonuna bakılmış; PLT'nin eş zamanlı bakılan CRP ile arasında negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Pankreatit tedavisi

sonrasında günler içinde PLT değerlerinin yükseldiği görülmüştür. Çalışmada akut pankreatitte gelişen sistemik inflamasyonun reaktif olarak trombositopeniye yol açabileceği sonucuna varılmıştır (208). Bazı çalışmalarda ise PLT düzeyinin akut pankreatitte yükselebildiği de gösterilmiştir örnek verilecek olursa Jiang ve arkadaşları tarafından yapılmış bir olgu sunumunda şiddetli akut pankreatitte PLT düzeyinin hızla artabileceği de gösterilmiştir (209). Çalışmamızda hafif ve ağır pankreatit vakalarının PLT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,056$). Çalışmamız yukarıda bahsi geçen Yao, İlhan, Akbal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalara benzer sonuç vermiştir ancak çalışmalarda ortak bir kaniye varılmadığı da görülmektedir (154, 190, 206). Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde PLT değerlerinde yoğun bakım yatışı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,050$). PLT değerleri exitus olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında exitus olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,022$), bu sonuç muhtemelen ex olan hastalarda gelişen multi organ yetmezliği ve sepsis neticesinde trombositlerin tüketilmesine bağlanmıştır. Osada ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PLT değerinin akut pankreatit tanılı hastalarda mortalite ile anlamlı ilişkisi bulunurken Gülen ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada PLT'nin, akut pankreatit hastalarının başvuru esnasında ve ilk kırk sekiz saatteki ölçümlerinin mortalite hakkında fikir vermede anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (28, 208, 209). Bu konuda literatürde farklı görüşler olduğu ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

C-reaktif protein (CRP), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6)'ya karşı salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Karaciğer, adipoz doku, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve vasküler dokudan üretilmektedir. CRP artışı inflamasyonun göstergesidir (210, 211). İlk 48 saatte ölçülen CRP düzeyinin >15 mg/dL olması ciddi akut pankreatit ile hafif pankreatiti birbirinden ayırt etmektedir. Yapılan çalışmalarda ilk 48 saatte CRP düzeyi >15 mg/dL ise şiddetli akut pankreatit için duyarlılık %80, özgüllük %76 oranında tespit edilmiştir. CRP ölçümünün dezavantajı; semptomların başlangıcından sonra 72 saate kadar yüksekliğinin gecikebilmesi ve akut-kronik inflamasyon, enfeksiyon, malignite, doku nekrozu, post-op durumlar ve obezite gibi bir çok klinikte artmasıdır (75, 76, 175). CRP

yüksekliği üzerine yapılan çalışmalarda, ateroskleroza olan vakalarda kötü prognozu gösterdiği, kalp hastalığı öyküsü olmayan bireylerde akut miyokard enfarktüsü riskinde artış, periferik vasküler hastalık, SVO benzeri tabloların gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (212, 213). Basnayake ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre akut pankreatit başlangıcından sonra 48. saatte bakılan CRP düzeyi 150 mg/L'nin üzerinde olan hastalarda tek başına hastalık şiddetini gösteren en iyi parametre olduğu bulunmuştur (214). Khanna ve arkadaşları tarafından yapılan 72 hasta içeren prospektif bir çalışmada CRP düzeyinin pankreas nekrozu tespitinde % 100 duyarlılığı ve % 81.4 özgüllüğü olduğu görülmüştür (215). Çalışmamızda hafif ve ağır pankreatit vakalarının CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,097$). Parametrenin anlamsız çıkması, CRP yüksekliğinin 72 saate kadar gecikebileceği bizim ise hastanın sadece ilk başvuru esnasında bakılan değerlerini incelememiz olabilir. Basnayake ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve yapılan bir çok çalışmalarda 48. saatte bakılan CRP düzeyinin anlamlı olduğu görülmüştür (214). Khanna ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde nekrotizan ve nonnekrotizan pankreatit vakaları CRP değerleri karşılaştırıldığında nekrotizan pankreatit olgularında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıktığı görülmüştür ($p=0,026$) (215). Hastaların yatış süreleri ile CRP değerleri korelasyonu incelendiğinde; yatış süreleri üstünde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$). Demiral ve arkadaşlarının 110 akut pankreatit tanımlı hasta ile yapılan çalışmasında yatış süreleri ve CRP arasında korelasyon ilişkisi bakılmış anlamlı bir sonuç görülmemiştir (216). Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde CRP değerlerinin yoğun bakım yatışı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildiği görüldü ($p=0,001$). CRP düzeyi hastalığın 72. saatine kadar yükselmeyebilir ancak bakılan bu iki istatistik başlangıç anındaki CRP değerinin de hastalığın klinik gidişatı hakkında bize fikir verebileceğini düşündürmektedir. CRP değeri exitus olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında; exitus olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0,004$). Çalışmamıza benzer şekilde Tamer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da CRP düzeyi 100 ve daha yüksek olan olgularda mortalitenin belirgin artmış olduğu görülmüştür (175).

Post-ERCP pankreatit olguları diğer olgularla karşılaştırıldığında; yatış günleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa saptanmıştır ($p=0,011$). Bu durum post-ERCP pankreatit vakalarının daha çok hafif pankreatit grubuna girmesi ile ilişkilendirildi ancak yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle daha geniş serilerde bu vakaların değerlendirilmesinin daha doğru sonuç vereceği düşünülmektedir. Martin ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli 1963 hasta içeren bir araştırmaya göre pankreatit hastaları hafif orta ve ağır olarak 3 gruba ayrıldığında post-ERCP pankreatit tanılı hastalardan; 70 (3.6%) olgunun hafif, 55 (2.8%) olgunun orta ve 6 (0.3%) olgunun şiddetli akut pankreatit grubunda olduğu ve çalışmamıza benzer şekilde post-ERCP pankreatit vakalarının daha çok hafif akut pankreatit grubuna girdiği bildirilmiştir (217).

Yatış süreleri incelendiğinde hastaların ortalama $10,51\pm 7,23$ gün yattığı, en az yatan hastanın 1 en çok yatan hastanın 62 gün yatmış olduğu görülmektedir. Hastaların Ranson skorları ile yatış gün sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p=0,014$). Yao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre ortalama hasta yatışı 14 gün olarak tespit edilirken, Nesvederani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4 gün olarak tespit edilmiştir (154, 177). Hastaların beklenen bir ortalama yatış günü olmayıp hastadan hastaya klinikten kliniğe farklılık göstermektedir, çalışmamızda hastaların yattığı gün sayıları yapılan çalışmalar ile benzer görülmüştür.

Nekrotizan hastalar yatış günlerine göre incelendiğinde nekrotizan pankreatitli olgularda bu süre ortalama $26,40\pm 16,30$ gün iken nonnekrotizan olgularda ortalama $9,59\pm 5,05$ gün olarak bulunmuştur. Bu veriler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde nekrotizan pankreatit vakalarının yatış günleri daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Bucher ve arkadaşlarının 2000 yılında 204 hastayla yapmış olduğu bir çalışmada nekrotizan pankreatit tanılı hastaların yatış sürelerini 44,1(11 gün - 209 gün) gün bulurken nonnekrotizan hastaların yatış sürelerini 13(2 gün -53 gün) gün olarak saptamışlardır istatistiksel olarak anlamlı şekilde nekrotizan olguların uzun yattığı gözlenmiştir ($p<0,001$) (218). Bucher ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yatış günlerinin çalışmamıza göre daha uzun olmasını; gelişen tıp ve teknolojinin hastalık prognozunu daha iyi bir seviyeye

getirmesine bağlarken her iki tarihte de nekrotizan olguların yatış sürelerinin anlamlı şekilde uzun olduğuna dikkat çekmek isteriz.

Başvuruların aylara göre dağılımına bakıldığında en yoğun ay 27 hasta ile ekim ayı iken, yoğunluğu en az olan ayın 11 hasta ile nisan ayı olduğu ve istatistiksel olarak mevsimsel bir fark olmadığı görülmüştür. Gallerani ve arkadaşları tarafından yapılan 549 akut pankreatit hastasını içeren bir çalışmada akut pankreatit tanısı en yoğun 62 hasta ile mart ayında konulurken, 34 hasta ile en az ocak ayında tanı konulduğu görülmüştür ayrıca ilkbahar aylarında anlamlı şekilde hastalığın fazla görüldüğü tespit edilmiştir (219). Bu istatistiksel farklılığın toplumsal beslenme alışkanlıklarının mevsimsel farklılıkları ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Hospitalize edilen hastaların %6,2'si (n=17) çeşitli nedenlerle ex olurken %93,8'inin (n=258) taburcu edildiği görülmüştür. Bu hastaların başvuru anındaki hastalık şiddeti değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde, şiddetli vakaların exitus oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,012). Benzer şekilde Aytan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hafif pankreatitte mortalite oranı %1,3 şiddetli pankreatitte mortalite oranı %9,4 bulunmuş ve şiddetli pankreatitte anlamlı şekilde mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür (p<0,005).

Hastaların değerlendirilen diğer biyokimyasal sonuçları incelendiğinde BUN, ALT, ALK, GGT, direk bilirubin, total bilirubin, albumin, kreatinin, total protein değerlerinin de şiddetli pankreatitte anlamlı şekilde yüksek çıktığı görülmüştür. Amilaz, lipaz ve sodyum değerleri ise hafif ve şiddetli pankreatit ayırımında anlamlı sonuç vermemiştir. Kaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalık şiddeti ve laboratuvar parametreleri kıyaslandığında BUN, ALT, D.Bil, T.Bil, ALB, ALK, GGT, Kre, total protein değerlerinde şiddetli akut pankreatitte anlamlı şekilde artış görülmüştür (147). Yao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ALT, T.Bil, ALB, Kre, değerleri şiddetli akut pankreatitte anlamlı bir şekilde artmış olarak bulunmuşken BUN düzeyinde anlamlı bir artış görülmemiştir (154). Hafif ve şiddetli akut pankreatitte amilaz, lipaz değerlerinde bizim çalışmamızda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında görüntüleme ile akut pankreatit tanısı konulduğunda amilaz, lipaz değerleri normal sınırdaki hastalar olduğu da görülmektedir (220). Amilaz ve lipaz bir tanı kriteri olarak kullanılırken hastalık

etiyojisi ve şiddetini belirlemede kullanılmamaktadır (13, 214). Klinik olarak akut pankreatit benzeri bir tablo ile gelen hastalarda amilaz lipaz düzeylerinin normal olması tanının ekarte edilmesi için güvenilir bir ölçüm değildir (24, 177, 220, 221).

Çalışmamızın kısıtlılıkları incelendiğinde; ilk olarak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle retrospektif çalışmalara özgü kısıtlılıkları barındırdığı görülecektir. Hastanın başvuru şikayetlerin incelenmemiş ve şikayetlerin ortaya çıkmasından ne kadar süre sonra başvurmuş olduğu verisine ulaşılamamıştır. Ayrıca prognoza etki edebilecek başka faktörler yeterince incelenmemiş ve hastalık sonrası gelişen komplikasyonlar kaydedilemiştir. Ex olan hasta sayısının az olması nedeniyle çalıştığımız parametrelerin mortalite ile ilişkisine istatistiksel mukayese yapılamamıştır. Değerlendirilen parametrelerin ardışık günlerde tekrarlayan ölçümlerine bakılmamış olması, sadece başvuru anındaki değerlerine bakılmış olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca ex olan hastaların exitus nedenlerinin incelenmemiş olması da çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak; akut pankreatit ciddi morbidite ve mortalitesi olan, inflamatuvar süreçler içeren önemli bir hastalıktır. Kayda değer mortalite ve morbidite oranlarına sahip bu klinik sorunun tanı konulduktan sonra prognozunun erken dönemde belirlenmesi; hastanın uygun şekilde interne edilip tercih edilecek tedavi yoğunluğunun şekillenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla ucuz ve invazif olmayan biyomarkerların günlük uygulamada kullanıma girmesi akut pankreatit tanılı hastaların yönetiminde büyük fayda sağlayacaktır. Hemogram parametreleri inflamatuvar olaylarda anlamlı değişiklikler oluşturan, basit, birçok merkezde rahatlıkla bakılabilen tetkiklerdir. Çalışmamızda son dönemde birçok inflamatuvar hastalıkta prognostik önemi incelenmiş ve gösterilmiş olan nötrofil / lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım aralığı (RDW), platelet / lenfosit oranı (PLO) ve trombosit (PLT) değerleri ile pankreatit şiddetinin ilişkisini, hastalığın prognozunu tahminde kullanılıp kullanılmayacağını inceledik. Retrospektif bir çalışma planladık. Çalışmamızda hastalık şiddetini ve prognozunu göstermede en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan Ranson skorunu hastaların klinik durumlarını belirlemek için kullandık. Hastaların bulgularını otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından temin ettik. Çalışmamıza sistemde verilerine ulaşılan, kriterlere uyan 275 hasta alındı. Çalışmamıza alınan hastalardan

59 hastanın takibi yoğun bakımda takibi yapılırken, 17 hasta çeşitli nedenlerle ex oldu. Başvuru esnasında bakılan WBC, NLO, PLO ve RDW değerlerinin ağır vakalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Hafif ve ağır grupta CRP, PLT ve MPV ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. WBC, NLO ve CRP değerlerinin yatış süresi ile anlamlı şekilde pozitif korele ilişkisi olduğu görüldü. WBC, RDW, NLO, PLO, CRP değerleri yoğun bakıma yatışı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıktığı görüldü. NLO, RDW ve CRP değerlerinin ise exitus olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalar ile kendi çalışmamız beraber değerlendirildiğinde, akut pankreatit prognozunu belirlemede; hematolojik parametrelerin katkısı olacağı görülecektir. Bununla birlikte hastalık tanısı sadece amilaz ve lipaz düzeyleri ile konulamayacağı veya günümüzde hala tek bir parametre ile hastalık şiddetini belirlemek yeterli olmadığı gibi hemogram parametrelerinin de prognoz tahmininde tek başına bilgi vermesini beklememek gerekir. Mutlaka hastanın öykü, fizik muayene, görüntüme ve laboratuvar gibi diğer parametreler ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Hemogram parametreleri ile hastalığın prognozunu inceleyen çalışmalar hala yetersiz olup daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bununla beraber zaman içinde nötrofil / lenfosit oranı ve diğer hemogram parametreleri günümüzde kullanılan skorlama sistemlerine, daha doğru sonuçlar elde edebilmek için yeni bir parametre olarak eklenebilir.

ÖZET

Akut Pankreatit Tanılı Olgularda, Başvurudaki Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Klinik Seyir Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Akut pankreatit ciddi morbidite ve mortalitesi olan, inflamatuvar süreçler içeren önemli bir hastalıktır. Tanı konulduktan sonra prognozunun erken dönemde belirlenmesi; hastada tercih edilecek uygun tedavi modalitesinin belirlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla ucuz ve invazif olmayan biyomarkerların günlük uygulamada kullanıma girmesi hastaların yönetiminde büyük fayda sağlayacaktır. Çalışmamızda son dönemde inflamatuvar hastalıklarda prognostik önemi incelenmiş olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), eritrosit dağılım aralığı (RDW) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) değerleri ile pankreatit şiddetinin ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda 01.01.2016 ve 01.01.2019 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servisine akut pankreatit tanısı ile yatışı yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza kriterlere uyan 275 hasta alındı. Akut pankreatitin şiddetini sınıflandırmak için Ranson kriterleri kullanıldı. Hastalar hafif ve şiddetli olarak iki gruba ayrıldı. Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.22.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 275 hastanın 135'i erkek (%49,1), 140'ı kadın (%50,9) idi. Pankreatit tanısı alan 275 hastanın yaş ortalaması 62,36±18,70 yıldır. Başvuru esnasında bakılan NLO, PLO ve RDW değerlerinin ağır vakalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,009). NLO değerinin yatış süresi ile anlamlı şekilde pozitif korele ilişkisi olduğu görüldü (p=0,047). RDW, NLO, PLO değerlerinin yoğun bakıma yatışı olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek çıktığı görüldü (sırasıyla; p=0,010, p<0,001, p=0,005). NLO ve RDW değerlerinin ise exitus olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla; p=0,005, p<0,001).

Sonuçlar: Başvuru anında bakılan NLO, PLO ve RDW'nin şiddetli akut pankreatitte anlamlı şekilde artmış olduğu bulduk. Bakılan bu değerlerin, başvuru esnasında hastalık prognozunun tahmininde daha doğru sonuçlar elde edebilmek için, günümüzde kullanılan skorlama sistemlerine zamanla yeni bir parametre olarak eklenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, Nötrofil/lenfosit oranı, Trombosit/lenfosit oranı, prognoz.

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of the Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Clinical Course in Patients with Acute Pancreatitis

Aim: Acute pancreatitis is an important disease with severe morbidity and mortality, including inflammatory processes. Early prediction of the prognosis after diagnosis; It is important to determine the appropriate treatment for the patient. For this purpose, the use of cheap and non-invasive biomarkers in daily practice will be of great benefit in the management of patients. In our study, we investigated the relationship between the severity of pancreatitis and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), red cell distribution width (RDW) and platelet/lymphocyte ratio (PLO).

Material and Method: In our study, patients who were hospitalized in the SDU Medical Faculty Hospital's Gastroenterology Service with the diagnosis of acute pancreatitis between 01.01.2016 and 01.01.2019 were examined retrospectively. 275 patients who met the criteria were included in our study. Ranson criteria were used to classify the severity of acute pancreatitis. Patients were divided into two groups as mild and severe. The data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.22.0.

Results: Of the 275 patients included in our study, 135 were male (49.1%) and 140 were female (50.9%). The mean age of 275 patients with pancreatitis was 62.36 ± 18.70 years. NLO, PLO and RDW values were found to be significantly higher in severe cases (in order; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.009$). There was a significant correlation between NLR and hospitalization time ($p = 0.047$). RDW, NLR, PLO values were significantly higher in patients with ICU admission (in order; $p = 0.010$, $p < 0.001$, $p = 0.005$). NLR and RDW values were found to be significantly higher in patients with exitus (in order; $p = 0.005$, $p < 0.001$).

Conclusions: We found that NLO, PLO and RDW at the time of admission were significantly increased in severe acute pancreatitis. We think that in the future, these values can be added as a new parameter to the scoring systems for obtain more accurate results in estimating the prognosis of the disease.

Keywords: Acute pancreatitis, Neutrophil/lymphocyte ratio, Platelet/lymphocyte ratio, prognosis.

KAYNAKLAR

1. Xu Z-S, Zhang F-P, Zhang Y, Ou-Yang Y-P, Yu X-W, Wang W-L, et al. Prognostic role of the pre-treatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(58):99003.
2. Senel T, Ates I, Demir BF, Arıkan MF, Karaahmetoglu S, Altıparmak E, et al. The diagnostic value of platelet indices in the gastrointestinal system bleeding and its place in predicting prognosis. *The American journal of emergency medicine*. 2018.
3. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2006;13(1):10-24.
4. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt K, Büning J, Fellermann K. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP Journal of the Pancreas*. 2015;16(2):171-5.
5. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(24):2945.
6. Taichman D, Turner BJ, Williams S, Gupta K, Wu B. In the Clinic: Acute Pancreatitis. *Annals of internal medicine*. 2010;153(9).
7. Spanier BM, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2008;22(1):45-63.
8. Yordan T, Selim G, Baydın A, Nural MS, Aydın M, Aygun D. Acil Serviste Akut Pankreatit Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14(2):124-8.
9. Karaca E, Oktay C. Travma Dışı Akut Pankreatit Olgularında Prognostik Kriterlerin Sonuç Üzerine Etkisi. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2008;8(1):018-25.
10. Gürleyik G, Çırpıcı OZ, Aktekin A, Sağlam A. Akut pankreatit şiddetinin erken tanısında Ranson ve APACHE II skorlarının, serum interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin rolü. 2004.
11. Vege S, Yadav D, Chari S. *Pancreatitis. GI Epidemiology*, 1st ed, Blackwell Publishing. 2007.
12. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(4):889-923.
13. Yadav D, Pitchumoni C. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36(1):54-62.
14. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-87. e3.

15. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2379.
16. Gloor B, Müller C, Worni M, Martignoni M, Uhl W, Büchler M. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 2001;88(7):975-9.
17. Warshaw AL. Pancreatic necrosis: to debride or not to debride—that is the question. *Annals of surgery*. 2000;232(5):627.
18. Forsmark C, Baillie J. Practice AGAIC, Economics C, Board AGAIG. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-44.
19. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
20. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(45):6620.
21. Zhang Y, Wu W, Dong L, Yang C, Fan P, Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine*. 2016;95(37).
22. Tanoğlu A, Kara M, Yazgan Y, Eroğlu M, Yildirim AO. Artmış ortalama trombosit hacmi üst gastrointestinal sistem kanamalarında yatış süresi ve transfüzyon ihtiyacı ile ilişkilidir. *Gulhane Medical Journal*. 2015;57(1).
23. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Critical care*. 2012;16(3):R89.
24. Okuturlar Y, Soylu A, Dogan H, Cakmak S, Utku IK, Oztosun B, et al. Mean platelet volume in patients with biliary and non-biliary acute pancreatitis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(2):2051.
25. Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1412-6.
26. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Critical care*. 2011;15(4):194.
27. Şenol K, Saylam B, Kocaay F, Tez M. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(4):687-9.
28. Gulen B, Sonmez E, Yaylaci S, Serinken M, Eken C, Dur A, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med*. 2015;6(1):29-33.

29. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013;17(4):675-81.
30. Brunickard FC, Schwartz SI. *Schwartz's principles of surgery*: McGraw-Hill; 2005. 1222-96 p.
31. Hall JE, Guyton AC. *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2013. 881-1027 p.
32. Netter FH. *Netter-Atlas de anatomia humana*: Elsevier Brasil; 2008.
33. Guyton AC, Squires BP. *Physiology of the human body*: Saunders College Pub.; 1984. 773-87 p.
34. Bruch J, Franciose R, Moore E. *Trauma*. Brunickard FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. *Schwartz's Principles*; 2005.
35. Gunay H. *Temel ve Sistemik Cerrahi*. 2005;1:1351-416.
36. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari Jr AP, Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(5):652-6.
37. Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. *Cerrahi Anatomi ve Teknik 2. baskı*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000:123-228.
38. Dumonceau J-M, 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. *Endoscopy*. 2014;46(09):799-815.
39. Millbourn E. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Cells Tissues Organs*. 1950;9(1-2):1-34.
40. Dedeli Ö, AÖ Ö. Akut pankreatit ve akut akciğer hasarı. *Genel Tıp Dergisi*. 2007;17:59-66.
41. Baraba Dekanić K, Palčevski G. Acute pancreatitis in children. *Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis*. 2015;51(2):204-10.
42. Sabiston D, Lyerly H. *Text book of surgery 16 th ed*. Philadelphia W B Saunders company. 2001:961-9.
43. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *International journal of pancreatology*. 2000;28(2):91-5.
44. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Trans Assoc Am Phys*. 1901;1:314.
45. Vege SS. "Etiology of acute pancreatitis." 04.04.2019 tarihinde erişildi. https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis?search=acute%20pancreatitis%20etiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2689003930.

46. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, vanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):738-46.
47. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true?: a histological study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(3):272-5.
48. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):224-31.
49. Fortson MR, Freedman SN, Webster III PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1995;90(12).
50. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(10):1497.
51. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007;5(6):648-61. e3.
52. Brandwein SL, Sigman KM. Milk–Alkali Syndrome and Pancreatitis. *The American journal of the medical sciences*. 1994;308(3):173-6.
53. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or a causal association? *Jama*. 1980;243(3):246-7.
54. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
55. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus–infected patients: a review. *The American journal of medicine*. 1999;107(1):78-84.
56. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clinical endoscopy*. 2012;45(3):305.
57. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*: Elsevier Health Sciences; 2016.
58. Wilson R, Moorehead R. Current management of trauma to the pancreas. *British journal of surgery*. 1991;78(10):1196-202.
59. Guenthart BA, Fahey TJ. Gallstone Pancreatitis. *Acute Cholecystitis*: Springer; 2015. p. 125-36.
60. Xin L, He Y-X, Zhu X-F, Zhang Q-H, Hu L-H, Zou D-W, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2014;13(6):642-8.

61. Watts RA, Isenberg DA, editors. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1989: Elsevier.
62. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE. *JAMA pediatrics*. 2016;170(6):562-9.
63. Seymour I, Schwartz G, Tomshire S. *Pankreas. Principles of surgery*. Singapore: McGraw-Hill Book Co; 1999. p. 1467-99.
64. Billiar T, Andersen D, Hunter J, Brunnicardi F, Dunn D, Pollock RE. *Schwartz's principles of surgery: McGraw-Hill Professional*; 2004. 1489-522 p.
65. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2000;190(2):117-25.
66. Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2006;38(7):1024-30.
67. Mitchell R, Byrne M, Baillie J. Pancreatitis. *The Lancet*. 2003;361(9367):1447-55.
68. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149(5):680-8.
69. Matull W, Pereira S, O'donohue J. Biochemical markers of acute pancreatitis. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(4):340-4.
70. Clavien P, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H, Herrmann F, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Annals of surgery*. 1989;210(5):614.
71. Swensson EE, Maull KI. Clinical significance of elevated serum and urine amylase levels in patients with appendicitis. *The American Journal of Surgery*. 1981;142(6):667-70.
72. Sternby B, O'brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP, editors. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clinic Proceedings*; 1996: Elsevier.
73. Gumaste V, Dave P, Sereny G. Serum lipase: a better test to diagnose acute alcoholic pancreatitis. *The American journal of medicine*. 1992;92(3):239-42.
74. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required? *BMJ open*. 2012;2(5).
75. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367-72.
76. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(2):122-30.

77. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*. 2011;171(7):669-76.
78. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):164.
79. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(8):1226-30.
80. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting Gallstone Pancreatitis with Laboratory Parameters: A Metaanalysis. *American Journal of Gastroenterology*. 1994;89(10).
81. Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, Drzewoski J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(48):1707-12.
82. Condon JR, Ives D, Knight MJ, Day J. The aetiology of hypocalcaemia in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 1975;62(2):115-8.
83. Whitted AD, Dube P, Komolafe BO, Davis Jr RC, Soberman JE, Weber KT, et al. A dyshomeostasis of electrolytes and trace elements in acute stressor states: impact on the heart. *The American journal of the medical sciences*. 2010;340(1):48-53.
84. Mentula P, Kylänpää M, Kempainen E, Jansson S, Sarna S, Puolakkainen P, et al. Early prediction of organ failure in acute pancreatitis. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*. 2005;121(12):1331.
85. Bracey E, Cook P, Gartell P, Laws S. Pulse oximetry in acute pancreatitis; independent predictor of severity. *Br J Surg*. 2003;90(Suppl 1):126.
86. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterology Clinics*. 2004;33(4):871-90.
87. Imrie C, McKay C. Etiology, Pathogenesis, and Diagnostic Assessment of Acute Pancreatitis. 2007. 691-700 p.
88. Neoptolemos J, Kempainen E, Mayer J, Fitzpatrick J, Raraty M, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet*. 2000;355(9219):1955-60.
89. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603-13.
90. Malfertheiner P, Kemmer T. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 1991;38(2):97-100.
91. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2001;8(3):187-94.

92. Büchler M. Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy: Blackwell Publishing; 1999.
93. Fong Y, Blumgart LH. Surgery of the liver and biliary tract: WB Saunders; 2000.
94. Marshall JB. Acute pancreatitis: a review with an emphasis on new developments. Archives of internal medicine. 1993;153(10):1185-98.
95. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2009;104(4):966.
96. Sarr M, Banks P, Bollen T. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Workgroup, April 2008. 2011.
97. Ranson J. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet. 1974;139:69-81.
98. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Archives of surgery. 1993;128(5):586-90.
99. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. Critical care medicine. 2002;30(6):1274-9.
100. Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Critical care medicine. 1998;26(11):1793-800.
101. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. Journal of Surgical Research. 1977;22(2):79-91.
102. Johnson C, Toh S, Campbell M. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology. 2004;4(1):1-6.
103. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Critical care medicine. 1981;9(8):591-7.
104. Liu TH, Kwong KL, Tamm EP, Gill BS, Brown SD, Mercer DW. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome. Critical care medicine. 2003;31(4):1026-30.
105. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. Archives of Surgery. 2002;137(6):730-6.
106. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care medicine. 1985;13(10):818-29.

107. Imrie C, Benjamin I, Ferguson J, McKay A, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 1978;65(5):337-41.
108. Corfield A, Williamson R, McMahon M, Shearer M, Cooper M, Mayer A, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *The Lancet*. 1985;326(8452):403-7.
109. Fan S-t, Lai EC, Mok FP, Lo C-m, Zheng S-s, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *The American journal of surgery*. 1993;166(3):262-9.
110. Fukuda JK, Franzon O, Resende-Filho FdO, Krueel NF, Ferri TA. Prognosis of acute pancreatitis by PANC 3 score. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2013;26(2):133-5.
111. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(8):946-51.
112. Blamey S, Imrie C, O'Neill J, Gilmour W, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25(12):1340-6.
113. Balthazar E. Prognostic value of CT in acute pancreatitis: is the early CT examination indicated? *Radiology*. 1987;162(3):876-8.
114. Simchuk EJ, Traverso L, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American journal of surgery*. 2000;179(5):352-5.
115. Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T. Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis-analysis of a nationwide survey of acute pancreatitis in Japan. *Advances in Medicine and Biology New York: Nova Science Publishers*. 2013:147-60.
116. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400.
117. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(5):854-62.
118. Bollen T, Van Santvoort H, Besselink M, Van Leeuwen M, Horvath K, Freeny P, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *British Journal of Surgery*. 2008;95(1):6-21.
119. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Annals of surgery*. 2004;239(6):876.
120. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas*. 2013;42(8):1251-4.

121. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924-31.
122. National PF. Pancreatic disorders: state of the science and future directions. *Pancreas*. 2007;35(3):276.
123. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Archives of Surgery*. 1986;121(4):484-7.
124. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2004;10(2):175-8.
125. Cihan G, Yılmaz M, Güray Y. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2003;10(1):529.
126. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clinical science*. 1994;87(2):253-7.
127. Sewell R, Ibbotson R, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6458):1576-8.
128. Guyton AC. Hemoastasis and blood coagulation 2nd ed. Philadelphia: Textbook of medical physiology. 1991:390-7.
129. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Hryniewicz-Szymańska A, Pacho S, Jankowski K, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart*. 2010;96(6):460-5.
130. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *British journal of haematology*. 2002;117(2):399-404.
131. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7):1688-91.
132. Yılmaz N, Özkan OV, Büyükbaş S, Can Y, Öztürk OH, Aydoğan A, et al. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis. *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*. 2011;2(4).
133. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology*. 2010;105(2):186-91.
134. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;93(5):532-6.

135. Jung J, Park SY, Park S-j, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*. 2016;37(6):7149-54.
136. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 1995;122(5):335-41.
137. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2008;101(6):747-52.
138. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*. 2013;17(3):391-6.
139. Çavuş U, Yıldırım S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patient with pulmonary embolism. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(1):50-5.
140. Yeşildağ M, Keskin S, Güler İ, Keskin Z. Pulmoner embolide kan parametrelerinin mortalite ile ilişkisi. *Türkiye klinikleri Med Sci*. 2013;33(4).
141. Han C, Zeng J, Lin R, Liu J, Qian W, Ding Z, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Scientific reports*. 2017;7(1):10704.
142. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008;34(1):55-60.
143. Kwon H-C, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216-22.
144. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(6):760-3.
145. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34(3):326-34.
146. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(4):217-21.

147. Kaya Y, Düğeroğlu H, Çınar H. Akut Pankreatitin Şiddeti ile Platelet Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi/Fırat University Medical Journal of Health Sciences. 2017;31(3):137-41.
148. Morris M, Davey F. Basic examination of blood. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th ed. 2001;20:479-519.
149. Marsh JW, Bishop JW, Darcy T. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). Hematologic pathology. 1987;1(2):117-23.
150. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(1):40-7.
151. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. New England Journal of Medicine. 2005;352(10):1011-23.
152. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thrombosis and haemostasis. 2009;102(09):581-7.
153. Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Biologic assay of a thrombosis-inducing activity in human serum. Journal of applied physiology. 1959;14(6):943-6.
154. Yao J, Lv G. Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study. BMJ open. 2014;4(8):e004721.
155. Members ATF, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2012;33.
156. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation. 2008;117(2):163.
157. Horne BD, May HT, Muhlestein JB, Ronnow BS, Lappé DL, Renlund DG, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. The American journal of medicine. 2009;122(6):550-8.
158. Göral V. Akut pankreatit patogenezi. Gastroenteroloji ve Hepatoloji özel sayısı. 2005;9(10):24-7.
159. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Annals of surgery. 1979;189(5):654.
160. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut pankreatit. Acil Cerrahi Nobel Tıp Kitabevleri. 2009:405-22.
161. McKay C, Imrie C. Staging of acute pancreatitis: is it important? Surgical Clinics of North America. 1999;79(4):733-43.

162. Demmy TL, Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Jordan Jr GL. Comparison of multiple-parameter prognostic systems in acute pancreatitis. *The American Journal of Surgery*. 1988;156(6):492-6.
163. Bradley E, Zeppa R. *The Pancreas in textbook of surgery DC Sabiston (Ed) WB Saunders Co. Igaku-Shoin*. 1986;1:1170-87.
164. Kara H, Dogru A, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Kafali ME, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in emergency department patients diagnosed with acute pancreatitis. *Cukurova Medical Journal*. 2016;41(1):55-60.
165. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-44.
166. Girgin S, Kolakan MS, Keleş C. Akut Pankreatit Deneyimimiz: 401 Vakanın Analizi. **Turk HPB**. 2009;5:61-4.
167. Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *American journal of gastroenterology*. 1992;87(5).
168. Sargent S. Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis. *British journal of nursing*. 2006;15(18):999-1005.
169. Ertekin C, Kemertaş K, Günay K. Akut pankreatit. *Ulusal Travma Dergisi*. 1995;1:14-21.
170. DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2007;23(5):494.
171. Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and chronic pancreatitis. *Emergency medicine A comprehensive study guide 5th edition, New York: McGraw-Hill*. 2000:588-92.
172. Alimoğlu O, Atak İ, Canbak T, Hasbahçeci M, Başak F, Çalışkan M. Akut Pankreatit Hastalarının Değerlendirilmesi Evaluation of Patients with Acute Pancreatitis. 2012;5:1-5.
173. Alhajeri A, Erwin S. Acute pancreatitis: value and impact of CT severity index. *Abdominal imaging*. 2008;33(1):18-20.
174. Ayten R, Cetinkaya Z, Yeniceroğlu A. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *FU Sağ Bil Derg*. 2012;21:133-6.
175. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, Nalbant A, Genç A, Demirci H, et al. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2011;1(1):17-21.
176. Soylu H, Savaş Ö, Yılmaz T, Suher M. Akut pankreatitli hastaların etyolojik ve prognostik değerlendirilmesi. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2008;83:124-28.
177. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *International journal of surgery*. 2015;23:68-74.

178. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(21):6735-41.
179. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(15):4895-900.
180. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
181. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;87(4):504-8.
182. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
183. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):R192.
184. Temiz A, Gazi E, Gungor O, Barutcu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:660-5.
185. Prajapati JH, Sahoo S, Nikam T, Shah KH, Maheriya B, Parmar M. Association of high density lipoprotein with platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in coronary artery disease patients. *Journal of lipids*. 2014;2014:686791.
186. Kucuk A, Erol MF, Senel S, Eroler E, Yumun HA, Uslu AU, et al. The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *The Korean journal of internal medicine*. 2016;31(2):386-91.
187. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73(3-4):215-20.
188. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(4):445-52.
189. Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Wang WT, Yang JY, et al. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio predicts the outcomes of hepatocellular carcinoma. *The Journal of surgical research*. 2015;198(1):73-9.
190. Akbal E, Demirci S, Koçak E, Köklü S, Basar Ö, Tuna Y. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24(3):243-6.

191. Fornal M, Wizner B, Cwynar M, Krolczyk J, Kwater A, Korbut RA, et al. Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014;56(4):325-35.
192. Aslan D, Gumruk F, Gurgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *American journal of hematology*. 2002;69(1):31-3.
193. Hu ZD, Chen Y, Zhang L, Sun Y, Huang YL, Wang QQ, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013;425:202-5.
194. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010;65(3):258-65.
195. Hong N, Oh J, Kang SM, Kim SY, Won H, Youn JC, et al. Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2012;413(11-12):992-7.
196. Wang D, Yang J, Zhang J, Zhang S, Wang B, Wang R, et al. Red cell distribution width predicts deaths in patients with acute pancreatitis. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015;20(5):424.
197. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3378-84.
198. Kamath S, Blann A, Lip G. Platelet activation: assessment and quantification. *European heart journal*. 2001;22(17):1561-71.
199. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2004;18(3):173-6.
200. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
201. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35(3):622-6.
202. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszyczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):284-90.
203. Karabulut K, Özden H, Uçar Y. Pancreatitis The Significance of Mean Platelet Volume in Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2016;1(1):19-22.

204. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36(2):162-8.
205. Kaplan M, Ates I, Oztas E, Yuksel M, Akpinar MY, Coskun O, et al. A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: PLR and NLR combination. *Journal of medical biochemistry*. 2018;37(1):21-30.
206. İlhan M, İlhan G, Gök AFK, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. Evaluation of neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and red blood cell distribution width–platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(9):1476-80.
207. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4(1):22-7.
208. Osada J, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A, Dabrowska MI. Platelet activation in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(8):1319-24.
209. Jiang L, Ding W, Zhang M. The progressive increase of the platelet count in a patient with acute severe pancreatitis. *The American journal of emergency medicine*. 2017;35(1):191. e1-. e2.
210. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences; 2012.
211. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
212. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Current opinion in lipidology*. 2009;20(3):182.
213. Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*. 2008;264(4):295-314.
214. Basnayake C, Ratnam D. Abnormal laboratory results: blood tests for acute pancreatitis. *Australian prescriber*. 2015;38(4):128.
215. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *Hpb Surgery*. 2013;2013.
216. Demiral G, Yener O, Aksoy F, Çelik Y, Bayraktar B, Yılmaz A, et al. Akut pankreatitli hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2011;26:4-9.
217. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;54(4):425-34.

218. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Annals of surgery*. 2000;232(5):619-26.
219. Gallerani M, Boari B, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the onset of acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(22):3328-31.
220. Agrawal A, Parikh M, Thella K, Jasdanwala S. Acute pancreatitis with normal lipase and amylase: an ED dilemma. *The American journal of emergency medicine*. 2016;34(11):2254. e3-. e6.
221. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC gastroenterology*. 2015;15(1):87.

