



**T. C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HİPERTRİGLİSERİDEMİYE BAĞLI AKUT  
PANKREATİT NEDENİYLE TAKİP EDİLEN  
HASTALARDA SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON  
İNDEKSİ (SII) VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP  
İNDEKSİNİN (SIRI) PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Orkun APAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ADANA-2024**





T. C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPERTRİGLİSERİDEMİYE BAĞLI AKUT  
PANKREATİT NEDENİYLE TAKİP EDİLEN  
HASTALARDA SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON  
İNDEKSİ (SII) VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP  
İNDEKSİNİN (SIRI) PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Orkun APAK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Begüm Şeyda AVCİ

ADANA-2024

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim, kıymetli bilgi birikimi ve tecrübesiyle klinik deneyimime büyük katkıları olan, akademik gelişimim açısından benim için yol gösterici olan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, başta tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Begüm Şeyda AVCİ'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince gece gündüz fark etmeksizin her türlü soruma cevap bulduğum, iyi bir klinisyen ve iyi bir akademisyen olmam yönünde büyük bir özveriyle eğitimime katkıda bulunan ve her biriyle çalışmaktan ayrı ayrı keyif aldığım, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan sayın hocalarım Prof. Dr. Tayyibe SALER'e, Doç. Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL'e, Doç. Dr. Mehmet BANKİR'e, Doç. Dr. Erdinç GÜLÜMSEK'e ve Uzm. Dr. Nurettin AY'a, Hematoloji Kliniği'nden sayın hocam Doç. Dr. Elif SUYANI'ya, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kliniklerdeki hocalarıma;

Bu zorlu uzmanlık eğitimi süresince her türlü zorluğa ve probleme birlikte göğüs gerdiğimiz, birlikte üzüldüğümüz, birlikte eğlendiğimiz, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten büyük keyif aldığım başta değerli eşkıdemlerim Dr. Mustafa Aykut AKYILDIZ ve Dr. Osman GEBEN olmak üzere beraber çalışmış olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Bu süreçte beraber çalışmış olduğum, hasta sağlığı için büyük emekler vermekte olan başta hemşire arkadaşlarımla olmak üzere, sekreterler, güvenlik personelleri ve tüm hastane personeline;

Uzmanlık eğitimimin bana kazandırdığı en büyük değer olan, iş arkadaşı olarak başladığımız bu zorlu yolda hayat arkadaşım olup her türlü zorluğu kolay hale getiren, birlikte çalışmayı büyük bir şans olarak bulduğum, bulunduğu her yeri güzelleştiren, neşe kaynağım, sevgili eşim Dr. Özge APAK'a;

Tüm hayatım boyunca arkamda yıkılmaz bir duvar olan, destekleri sayesinde her türlü sorunu aşılabilir kılan, iyi bir insan olmayı, insanları sevmeyi, adil ve dürüst olmayı, iş ahlakını öğreten, çocukları olmaktan büyük gurur ve minnet duyduğum sevgili ailem; ilk öğretmenim, annem Sibel APAK'a ve babam Cumhur APAK'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Orkun APAK

Adana-2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PANKREAS ANATOMİSİ.....	4
2.2. PANKREAS HİSTOLOJİSİ .....	5
2.3. PANKREAS FİZYOLOJİSİ .....	7
2.4. AKUT PANKREATİT .....	9
2.4.1. Akut Pankreatit Tanımı .....	9
2.4.2. Akut Pankreatit Epidemiyoloji ve İnsidansı .....	10
2.4.3. Akut Pankreatit Patofizyoloji ve Patogenezi .....	11
2.4.4. Akut Pankreatit Etyolojisi .....	14
2.4.5. Akut Pankreatit Tanısı.....	17
2.4.6. Akut Pankreatit Tipleri ve Şiddetinin Sınıflandırması.....	18
2.4.7. Akut Pankreatit Klinik Bulguları ve Fizik Muayene.....	20
2.4.8. Akut Pankreatit Laboratuvar Bulguları .....	21
2.4.9. Akut Pankreatitte Görüntüleme .....	23
2.4.10. Akut Pankreatit Ayırıcı Tanısı.....	24
2.4.11. Akut Pankreatitte Morbidite ve Mortalite.....	25

2.4.12. Akut Pankreatit Komplikasyonları.....	25
2.4.13. Akut Pankreatit Skorlama Sistemleri .....	27
2.4.14. Akut Pankreatit Tedavisi .....	30
2.5. HİPERTRİGLİSERİDEMİYE BAĞLI AKUT PANKREATİT.....	33
2.6. SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII) VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP İNDEKSİ (SIRI).....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI ve HASTA POPÜLASYONU .....	38
3.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ.....	39
3.3. SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII) ve SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP İNDEKSİ (SIRI) HESAPLANMASI.....	39
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ .....	55
7. KAYNAKLAR.....	56

## TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Akut pankreatit nedenleri .....	14
Tablo 2. Modifiye marshall skorlama sistemi .....	28
Tablo 3. Ranson kriterleri .....	29
Tablo 4. Hastaların demografik verileri ve klinik özelliklerinin incelenmesi .....	41
Tablo 5. Uygulanan tedaviler ve ilk başvuru anındaki Ranson skoru incelenmesi.....	42
Tablo 6. Yatış süresi, komplikasyonlar ve prognoz incelenmesi .....	43
Tablo 7. Yoğun bakım ünitesi yatışı olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıklar .....	44
Tablo 8. Lipid aferez tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasındaki farklılıklar .....	45
Tablo 9. Korelasyon tablosu .....	47
Tablo 10. SII düzeyi ve yoğun bakım ünitesi yatışı arasındaki ilişki .....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. Trigliserid değerinin lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmedeki etkinliği ..... 46  
Şekil 2. SII düzeyinin yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmedeki etkinliği ..... 47



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACG</b>	: American College of Gastroenterology
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ANC</b>	: Acute Necrotic Collection
<b>APA</b>	: American Pancreatic Association
<b>APACHE II</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
<b>APFC</b>	: Acute Peripancreatic Fluid Collection
<b>ARDS</b>	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>AUC</b>	: Area Under the Curve
<b>BISAP</b>	: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BUN</b>	: Blood Urea Nitrogen
<b>C5a</b>	: Kompleman 5a
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CFTR</b>	: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
<b>CRP</b>	: C-Reactive Protein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>ERCP</b>	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrasonografi
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: Solunan Havadaki Oksijen Oranı
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GLP-1</b>	: Glucagon-Like Peptide 1
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	: Bikarbonat
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>IAP</b>	: International Association of Pancreatology
<b>ICU</b>	: Intensive Care Unit
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IQR</b>	: Interquartile Range
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz

<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>LMR</b>	: Lymphocyte to Monocyte Ratio
<b>MRCP</b>	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NF-κB</b>	: Nuclear Factor Kappa B
<b>NLR</b>	: Neutrophil to Lymphocyte Ratio
<b>PAF</b>	: Platelet-Activating Factor
<b>PCO2</b>	: Kısmi Karbondioksit Basıncı
<b>PLA2</b>	: Fosfolipaz A2
<b>PLR</b>	: Platelet to Lymphocyte Ratio
<b>PRSS1</b>	: Serine Protease 1
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic
<b>SII</b>	: Systemic Immune Inflammation Index
<b>SIRI</b>	: Systemic Inflammation Response Index
<b>SIRS</b>	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>SOFA</b>	: Sequential Organ Failure Assessment
<b>SPINK1</b>	: Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1, Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>TAP</b>	: Trypsinogen Activation Peptide
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VCAM-1</b>	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein
<b>WON</b>	: Walled-off Necrosis

## ÖZET

### Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit Nedeniyle Takip Edilen Hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) ve Sistemik İnflamatuvar Cevap İndeksinin (SIRI) Prognoz ile İlişkisi

**Amaç:** Akut pankreatit, pankreas bezinde çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ani hasar, ardından gelişen inflamatuvar yanıt ve hastalığa bağlı gelişen çeşitli komplikasyonlarla karakterize klinik bir durumdur. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, safra taşı pankreatiti ve alkole bağlı pankreatitten sonra üçüncü sıklıkta görülmekte olup, tekrarlayan hastane yatışlarına yol açmaktadır. Hastalık prognozunu öngörme ve tedavi ihtiyaçlarını belirleme gibi nedenlerle çeşitli skorlama sistemleri ve indeksler geliştirilmiştir. Bu çalışmada, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar cevap indeksinin (SIRI) hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastanede yatan hastalarda prognoz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış olup bu çalışmada, 01 Ocak 2021-15 Kasım 2023 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde takip edilmiş dahil edilme kriterlerine uyan 101 hasta incelendi. Hastaların demografik verileri, tam kan sayımı incelemeleri, biyokimya analizleri kayıt altına alınmış olup bu değerlerden lenfosit, nötrofil, platelet ve monosit kullanılarak SII ve SIRI skorları hesaplandı. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastanede takip edilen hastalarda; yoğun bakım ünitesine yatışı olan ve olmayan hastaların SII skorları karşılaştırıldı. Yoğuna bakıma yatırılan hastalardaki SII skorları (ortalama değer: 1865,5) yatırılmayan hasta grubuna (ortalama değer: 1349,7) göre daha yüksek saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,015$ ). Hastaların ilk başvuru anında hesaplanmış olan SII skorunun yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede etkinliğini belirlemek için receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı. Yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,649 bulundu. SII skorunun yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede güçlü bir tahmin edici olduğu istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,009$ ). SII skoru ile toplam yatış süresi arasındaki korelasyon katsayısı 0,345 olup ikisi arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p<0,001$ ). Lipid aferez tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında aferez uygulanan grupta trigliserid düzeyi (ortalama değeri: 3426,0) uygulanmayan gruba (ortalama değeri: 2562,7) göre daha yüksek saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p=0,004$ ). Hastaların ilk başvuru anındaki trigliserid düzeyinin lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmedeki önemi için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,759 tespit edildi. Yapılan bu analize göre trigliserid için eşik değeri 2638 mg/dl alındığında bu düzey, %91,7 duyarlılık ve %64,0 özgüllük ile lipid aferez

tedavisi gerekliliğini öngörüyor olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Başvuru anındaki yüksek SII skorları, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastanede takip edilen hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacını öngörmeye etkin bir parametre olarak değerlendirilebilir. İlaveten, hastalarda saptanmış trigliserid düzeylerinin klinisyenlere lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörme konusunda yol gösterebileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akut pankreatit, hipertrigliseridemi, SII, SIRI, lipid aferez



## ABSTRACT

### **The Relationship Between Systemic Immune Inflammation Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) with Prognosis in Patients Monitored for Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis**

**Background:** Acute pancreatitis is a clinical condition characterized by sudden pancreatic damage triggered by various factors, leading by an inflammatory response and several disease associated complications. Hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis is the third most common cause, following gallstone pancreatitis and alcohol related pancreatitis, and often resulting in repeated hospital admissions. To predict the prognosis of the disease and assess treatment requirements, several scoring systems and indices have been introduced. This study aimed to evaluate the prognostic value of the systemic immune-inflammation index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) in patients hospitalized for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis.

**Material and Methods:** This retrospective, cross-sectional, single-center study included 101 patients treated at the Internal Medicine Department of Adana City Training and Research Hospital between January 1, 2021, and November 15, 2023, who met the inclusion criteria. Patient demographic data, complete blood counts, and biochemical test results were recorded. SII and SIRI scores were calculated using lymphocyte, neutrophil, platelet, and monocyte values. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software (version 25.0).

**Results:** In our study, SII scores were compared between patients with and without intensive care unit (ICU) admission due to hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. Patients requiring ICU admission had higher SII scores (mean value: 1865.5) compared to those not admitted to the ICU (mean value: 1349.7). This difference was statistically significant ( $p=0.015$ ). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the efficacy of SII scores, calculated at the time of hospital admission, in predicting ICU admission. The area under the curve (AUC) was measured as 0.649, and the SII score was statistically significant as a predictor of ICU admission ( $p=0.009$ ). Additionally, a significant correlation (correlation coefficient: 0.345) was found between SII scores and the total hospital length of stay, which was statistically significant ( $p<0.001$ ).

Comparing triglyceride levels between patients treated with lipid apheresis and those without, the triglyceride levels were higher in the apheresis group (mean value: 3426.0) compared to the non-apheresis group (mean value: 2562.7). And this difference being statistically significant ( $p=0.004$ ). ROC analysis for triglyceride levels at hospital admission, in predicting the importance of lipid apheresis treatment, showed an AUC of 0.759. Based on this analysis, a triglyceride threshold value of 2638 mg/dL was determined, with 91.7% sensitivity and 64.0% specificity for

predicting lipid apheresis necessity, and this result was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Higher SII scores at hospital admission may serve as an effective parameter for predicting ICU admission in patients hospitalized for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. Additionally, triglyceride levels measured at admission may guide clinicians in predicting the need for lipid apheresis treatment.

**Keywords:** Acute pancreatitis, hypertriglyceridemia, SII, SIRI, lipid apheresis



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit, pankreasta ani hasar oluşmasının ardından inflamatuvar bir yanıt gelişmesi ve çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasıyla karakterize olan klinik bir durumdur (1). Akut pankreatit genellikle ani başlangıçlı, epigastrik bölge veya karın sol üst bölgesinde olan ve sırt bölgesine yayılabilen ağrı ile kendini gösterir. Buna ek olarak bulantı, kusma, ateş ve terleme gibi semptomlar eşlik edebilir(2). Akut pankreatitin dünya genelinde yıllık insidansı 100.000 kişide 30-40 vaka olarak bildirilmiş olup bazı bölgelerde bu oran iki katına kadar yükselebilir (3,4). Pankreatit gelişimindeki en yaygın rol tıkaçıcı bir süreç olan safra taşları olup, tüm akut pankreatit vakalarının yaklaşık %40 ila %60 kadarını oluşturmaktadır (5-7). Alkol ise safra taşlarından sonra akut pankreatitin en yaygın ikinci nedeni konumundadır ve vakaların en az %30'unun nedeni olarak görülmektedir (8). Bunun dışında, başta hipertrigliseridemiye bağlı gelişen akut pankreatit olmak üzere, ilaçlar, hiperkalsemi, bazı genetik bozukluklar, iyatrojenik nedenler, yapısal bozukluklar ve enfeksiyonlar gibi nedenlere bağlı da akut pankreatit gelişebilir. Akut pankreatit tanısı şu üç kriterin ikisinin varlığında koyulabilir: 1) Pankreatit kliniğiyle uyumlu karın ağrısı (genellikle sırt bölgesine yayılan, şiddetli, sürekli ve ani şekilde başlayan epigastrik ağrı), 2) Serum lipaz ve/veya amilaz seviyesinin normalin üst sınırının üç katı veya daha fazla olan yükselmesi, 3) Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve daha az yaygınlıkta olmak üzere manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya transabdominal ultrasonografi ile akut pankreatitin karakteristik bulgularının gösterilmesi (9-13).

Hipertrigliseridemi, uluslararası sistemik bir çalışmada gösterildiği üzere tüm akut pankreatit nedenlerinin %9'unu oluşturmakta, safra taşı ve alkol nedenli pankreatitten sonra sıklık olarak üçüncü sırada gelmektedir (14). Hipertrigliseridemi, trigliserid seviyesine göre 150-499 mg/dl arasında hafif, 500-999 mg/dl arasında orta, 1000-1999 mg/dl arasında şiddetli, >2000 mg/dl üzerinde ise çok şiddetli hipertrigliseridemi olarak ayrılır. 150 mg/dl altındaki açlık trigliserid değerleri ise normal olarak kabul edilmektedir (15). Akut pankreatit riski, trigliserid düzeyleri 500 mg/dl seviyesini geçtiğinde progresif olarak artmaya başlar. Bu düzey 1000 mg/dl üzerine çıktığında ise risk anlamlı derecede yükselir. Serum trigliserid düzeyi 1000

mg/dl üzerine çıktığında akut pankreatit gelişme riski %5 iken, bu düzey 2000 mg/dl üzerine çıktığında risk %10-20 seviyesine gelir (16). Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte, diğer nedenlere bağlı hastalıkta olduğu gibi destekleyici tedaviler olan sıvı tedavisi ve ağrı kontrolü uygulanmaktadır. Diğer nedenlerden farklı olarak trigliserid seviyeleri istenilen düzeye gelene kadar oral alım kesilir. Trigliserid seviyelerini düşürmek için akut dönemde insülin tedavisi, özellikle şiddetli ve komplikasyonlarla seyreden olgularda ise lipid aferez (plazmaferez) uygulanır. Kronik dönemde ise trigliserid seviyelerini hedefte tutmak için ön planda fibratlar ve omega-3 yağ asitleri tercih edilir.

Çeşitli hastalıklarda sağ kalım, ölüm oranı ve hastalıkta tekrarlama riskini değerlendirmek için inflamasyon ve immün yanıtı dayalı bazı prognostik indeksler geliştirilmiştir. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) olarak tanımlanan ve yeni geliştirilen indeks periferik kandan çalışılan platelet, nötrofil ve lenfosit sayıları ile ölçülmektedir. SII: Platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı oranıyla bulunur. İlk olarak 2014 yılında yapılmış olan bir çalışmada hepatosellüler kanser hastalarında ameliyat sonrası prognozu belirlemek için tanımlanmış olup, yüksek seviyelerin kötü prognostik gidiş, hastalığın tekrarlama riskinde artış ve artmış metastaz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (17). Liu ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, SII yüksek skorlarının akut pankreatitin şiddetli seyredebileceğini tahmin etmede başarılı olabileceği öne sürülmüştür (18). Zhang ve arkadaşları tarafından şiddetli akut pankreatit nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek SII skorlarının hastalarda artmış mortalite ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (19). Sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI) ise 2016 yılında yapılan bir çalışmada Qi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup ilk olarak pankreas kanseri olan hastalarda kemoterapi sonrası sağkalım oranlarını tahmin etmek için kullanılmıştır. SIRI, her biri periferik kandan çalışılan nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı oranıyla bulunur (20). Türkiye ve Vietnam merkezli yapılmış olan iki farklı çalışmada yüksek SIRI skorlarının akut pankreatitin şiddetli seyredeceğini öngörmede değerli olabileceği gösterilmiştir (21,22).

Araştırdığımız kadarıyla hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarında SII ve SIRI skorlarının hastalığın prognozu ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit

nedeniyle takip edilen hastalarda sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar cevap indeksinin (SIRI) hastalığın prognozu ile ilişkisini, servis, yoğun bakım ve toplam yatış sürelerini tahmin etmedeki rolünü ve lipid aferez ihtiyacı gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmedeki başarısını araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas, sarı ve kırmızımsı bir renge sahip olup, duodenumun konkavitesinden dalağa kadar karın boşluğunda yatay olarak uzanan, 10-15 cm uzunluğunda retroperitoneal bölgede bulunan bir organdır (1). Erişkin çağda bir pankreas 70-110 gram ağırlığındadır (23). Epigastrik bölgede derin kısımlarda ve sol hipokondriyak bölgelerde, omental bursanın, midenin ve transvers kolonun arkasında bulunmakta olup lomber omurganın L1-L2 vertebra seviyesinin önünde yer alır. Bu nedenle fiziksel muayene ile doğrudan tespit edilmesi zordur. Anatomik olarak incelendiğinde pankreas başı, boynu, gövdesi ve kuyruğu olmak üzere dört bölüme ayrılır.

Pankreasın sağ taraftaki ucu olan baş kısmı, küresel bir yapıdadır ve alt tarafta, superior mezenterik damarların arkasına ve sol tarafa doğru kanca benzeri bir şekilde uzanan uncinate çıkıntısı bulunur. Pankreas baş kısmı, ön taraftan pilor ve transvers kolon tarafından örtülüdür ve duodenumun ilk üç kısmının oluşturduğu halkaya sıkıca oturur, bu nedenle safra kanalı pankreas dokusu içinde bir oluk boyunca ilerler. Pankreas başının arka yüzeyi, inferior vena kava ve sol renal ven ile temas halindedir. Baş, pankreasın boyun kısmına doğru daralır ve bu yapı, aort ve portal venin başlangıç bölgesinin önünden çapraz bir şekilde geçer. Pankreas gövdesi sola doğru genişler ve hafifçe yukarıya doğru uzanarak çölyak trunkus seviyesine kadar ulaşır; bu bölgede splenik arter, pankreasın üst sınırı boyunca uzanır. Pankreasın ön yüzeyi seroza ile kaplıdır ve mide arka duvarından omental bursa ile ayrılır. Alt yüzeyi ise transvers mezokolonun tutunduğu yerin altındadır ve duodenojejunal bileşke ile kolonun splenik fleksurası ile ilişki halindedir. Pankreasın arka yüzeyi, aorta, splenik ven ve sol böbrek ile temas halindedir. Pankreas gövdesi kısa bir kuyruk bölgesi oluşturacak şekilde incelik ve bu kuyruk sıklıkla dalak hilumu ve splenorenal ligamente kadar uzanır.

Wirsung kanalı olarak bilinen ana pankreas kanalı, pankreasın kuyruk kısmında küçük kanalların birleşmesiyle başlar, pankreasın tüm uzunluğu boyunca devam edip, baş kısmına doğru ilerler. Baş kısmında bu kanal inferiora ve posteriora doğru kıvrılarak ortak safra kanalının terminal ucu ile birleşir. Bu birleşme

duodenumun ikinci kısmındaki majör duodenal papillada (Vater ampullasında) sonlanır ve pankreasın büyük kısmının salgısını boşaltır. Kanal sekresyonları, duodenumun ikinci (iniş) segmentindeki majör duodenal papillada bulunan Oddi sfinkteri tarafından düzenlenir. Birçok kişide ayrıca, pankreas baş bölgesinde ana pankreas kanalının dorsalinde yer alan ve genellikle minör papilladan duodenumun ikinci segmentine açılan aksesuar bir pankreas kanalı (Santorini kanalı) bulunur (1,24).

Pankreasın kanlanması, pankreas başı ile gövde ve kuyruk bölgeleri için iki ayrı arteriyel sistem tarafından sağlanır. Pankreas başı, çölyak trunkustan çıkıp dallanan gastroduodenal arterden kaynaklanan anterior ve posterior superior pankreatikoduodenal arterlerin oluşturduğu iki arteriyel ark ile superior mezenterik arterden kaynaklanan anterior ve posterior dallara sahip inferior pankreatikoduodenal arter tarafından beslenir. Pankreasın gövde ve kuyruk kısmının kanlanması ise splenik arterden çıkan pankreatik dallar tarafından sağlanır. Bu dallar, pankreasın arkasında yer alan dorsal pankreatik arteri ve bezin alt sınırında bulunan inferior pankreatik arteri oluşturur. Pankreasın venöz drenajı, arterlere paralel olarak gerçekleşir ve pankreasın venleri superior mezenterik ven ve splenik ven aracılığıyla hepatic portal vene drene olur (25).

Pankreas başı, anterior ve posterior pankreatikoduodenal lenf nodları ardından hepatic lenf nodları üzerinden çölyak lenf nodlarına veya direkt olarak superior mezenterik lenf nodlarına ve en sonunda intestinal trunkusa drene olur. Pankreas gövdesi ise superior ve inferior pankreatik lenf nodlarına drene olur. Bu nodlardan sonra, lenfatik drenaj çölyak lenf nodlarına ve superior mezenterik lenf nodlarına yönelir. Pankreas kuyruk kesimi ise splenik lenf nodlarına drene olur (25).

Pankreasın sinirsel uyarımı ise posterior vagal trunkusun çölyak dalından gelen parasempatik sinir lifleri tarafından gerçekleştirilir (24).

## **2.2. PANKREAS HİSTOLOJİSİ**

Pankreas, karmaşık bir endokrin-ekzokrin organdır ve her bir bölümü sırasıyla ilkel ön bağırsağın ventral ve dorsal yüzeylerinden gelişir(26). Yani pankreas, aslında iki farklı organın tek bir organda buluşmuş hali olarak kabul edilebilir. Bunlardan ilki, pankreasın %1 ila %2'sini oluşturan ve tüm pankreas

boyunca dağılmış olan Langerhans adacıkları olup bu adacıklar kritik endokrin fonksiyonlarda rol alır. İkincisi ise sindirim için gerekli olan enzimlerin ana kaynağı olan ve pankreasın büyük kısmını kapsayan ekzokrin bölümdür. Pankreası etkileyen hastalıklar, ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Pankreasın retroperitoneal yerleşimli olması ve ekzokrin bölümü ile ilişkili bozuklukların genellikle belirgin olmayan ve spesifik olmayan bulgularla seyretmesi, pankreas hastalıklarının bazılarının uzun süre teşhis edilememesine sebebiyet verebilir. Bu nedenle, bu hastalıkların tespiti için klinisyen tarafından yüksek bir şüphe gereklidir.

Ekzokrin pankreas, asiner hücreler ile bu hücrelerin salgılarını duodenuma ileten küçük kanalcıklar ve kanallardan oluşur. Asiner hücreler, sindirim enzimlerinin sentezinden sorumludur. Bu hücreler, bazal membrana bitişik halde bulunan yüksek kübik epitel hücreleridir. Çekirdekleri, lümeneye yakın bazal sitoplazma ile çevrilidir ve salgı aktivitesine bağlı olarak görünümü değişebilir. Dinlenme halindeyken asiner lümen küçüktür ve salgı hücrelerinin sitoplazması zimojen granüller ile doludur. Asiner hücreler tarafından sentezlenen sindirim enzimleri, inaktif proenzimler olarak bu zimojen granüllerde depolanır. Asiner hücreler enzim salgılanması için uyarıldığında granüller apikal plazma membranı ile kaynaşır ve içeriklerini asiner lümen merkezine boşaltırlar. Daha sonra bu salgılar birbiri ile birleşmiş bir dizi kanal yoluyla duodenuma iletilir.

Pankreas kanallarını döşeyen epitelyal hücreler de pankreatik sekresyon aşamasında aktif bir rol oynar. Duktusların proksimal kısımlarında, zimojen granülleri bulunmayan ve alveolar lümeneye uzanan düz sentroasiner hücreler, proenzimlerin erken aktivasyonunu önlemek için bikarbonat salgılar. Küçük kanalcıkları döşeyen bu kübik hücreler bikarbonattan zengin bir sıvı salgılamak, büyük kanalları döşeyen kolumnar hücreler ise müsin salgılar.

Kanal epitelyal hücreleri ayrıca kistik fibrozis transmembran iletilici düzenleyici (CFTR) proteinini eksprese eder ve bu membran proteininin fonksiyon bozukluğu, pankreas salgılarının bikarbonat içeriğini ve viskozitesini etkiler. CFTR fonksiyon bozukluğu, kistik fibrozis hastalığı olan bireylerde pankreas hastalıklarının patofizyolojisinde kritik bir rol oynar. Pankreasın kendi kendini sindirimi (örneğin, pankreatitte olduğu gibi) yıkıcı bir olay olabilir. Bu fenomenin ortaya çıkma riskini

en aza indirmek için birkaç güvenlik mekanizması gelişmiştir. Bunlar kısaca şu şekilde özetlenebilir:

Pankreatik enzimlerin büyük çoğunluğu inaktif proenzimler olarak sentezlenir ve membranla kaplı zimojen granüllerde depolanır. Proenzimler genel olarak, kendisi de duodenal enteropeptidaz (enterokinaz) tarafından tripsinojenden aktive edilen tripsin tarafından aktive edilir. Bu nedenle pankreatik enzimler duodenumda aktif hale gelir. Tripsin inhibitörleri de (örneğin, pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü olarak da bilinen Serin Proteaz İnhibitör Kazal Tip 1 (SPINK1)), asiner ve kanal hücreleri tarafından salgılanır. Buna ek olarak tripsin kendisini parçalar ve inaktive eder, bu da aktif tripsinin bölgesel düzeyini normal aralıkta tutan bir negatif geri besleme mekanizmasıdır. Dolayısıyla tripsin pankreas içinde aktif hale gelmez ve pankreatik enzimler de aktif hale geçmez. Asiner hücreler, tripsin, kimotripsin ve fosfolipaz A2 gibi aktif enzimlerin etkilerine karşı oldukça dirençlidir.

Pankreasın ekzokrin yapısının arasında yer alan, endokrin fonksiyonda büyük rol oynayan Langerhans adacıkları ekzokrin dokudan farklı yapıda hücrelerden oluşur. En sık görülen  $\beta$  (beta) tipi hücreleridir ve genellikle bu adacıkların merkezinde kümelenmiş halde bulunurlar. Rutin olarak kullanılan boyama yöntemlerinde, bu hücreler insülin öncüsü içeren hafif granüller ile tanınabilir. Adacıkların çevresinde ise glukagon öncüsü içeren asidofilik granülleri olan  $\alpha$  (alfa) hücreleri yer alır. Nadir bulunan bir diğer hücre tipi olan  $\delta$  (delta) hücreleri ise granülsüz olup somatostatin salgırlar. Bu endokrin hormonlar, pankreas damar yapılarına salınarak hepatic portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır (1,27).

### 2.3. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas salgısı; proteinler, karbonhidratlar ve yağlar olmak üzere üç ana besin grubunun sindirimi için farklı enzimler içerir. Aynı zamanda, mideden duodenuma boşalan kimusun asiditesinin nötralize edilmesinde büyük bir görev üstlenen  $\text{HCO}_3^-$  (bikarbonat) iyonlarını da bol miktarda içerir (28).

Pankreas günde yaklaşık 1-2 litreye denk gelen miktarda, alkali ve izotonik karakterde bir pankreas sıvısı salgılar (29). Pankreas sıvısının içindeki enzimlerin nerdeyse tamamı asinüsler tarafından salgılansa da pankreas sıvısının diğer iki önemli içeriği olan  $\text{HCO}_3^-$  (bikarbonat) ve su esas olarak asinüslerden çıkan

pankreas kanal ve kanalcık epitelyal hücreleri tarafından salgılanır. Pankreas bol miktarda pankreas sıvısı salgılaması için uyarıldığında,  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonun beş katı kadar değerde olan 145 mEq/L seviyesine gelebilir. Bu yüksek konsantrasyon sayesinde bol miktardaki alkali pankreas sıvısı mideden duodenuma boşaltılan hidroklorik asidin nötralize edilmesini sağlar.

Pankreas sekresyonunu tetikleyen üç ana uyarıcı vardır:

- Asetilkolin; parasempatik vagus sinir uçları ve enterik sinir sistemindeki diğer kolinerjik sinirler tarafından salınır.
- Kolesistokinin (CCK); ince bağırsağa besin girdiğinde duodenum ve üst jejunum mukozasından salgılanır.
- Sekretin; yüksek asit içerikli besinler ince bağırsağa girdiğinde duodenum ve jejunum mukozası tarafından salgılanır.

Bu uyarıcılardan ilk ikisi olan asetilkolin ve CCK, pankreas asinüs hücrelerini uyararak büyük miktarlarda pankreas sindirim enzimlerinin salgılanmasına yol açar, ancak bu enzimlerin yanında nispeten daha az miktarda olan su ve elektrolitler de salgılanır. Eğer yeterli miktarda sıvı yoksa, bu enzimlerin çoğu daha fazla sıvı salgılanıp onları duodenuma taşıyana kadar asinüslerde ve kanallarda depolanır. Bu iki uyarıcıdan farklı olarak sekretin, büyük miktarlarda sıvı çözeltisi ve  $\text{HCO}_3^-$  salgılanması için pankreas kanal epitel hücrelerini uyarır (28).

Proteinlerin sindiriminde görev alan en önemli pankreatik enzimler tripsin, kimotripsin ve karboksipolipeptidazlardır. Bu enzimler içinde en fazla bulunan ise tripsindir. Tripsin ve kimotripsin tamamen ya da kısmen sindirilmiş olan proteinleri birbirinden farklı boyutlardaki peptitlere ayırır fakat bunları tek tek aminoasitlere kadar parçalayamaz. Buna karşın karboksipolipeptidazlar, bazı peptitleri aminoasit parçalarına kadar ayırıp, bu proteinlerin aminoasit düzeyine kadar sindirilmesini gerçekleştirmiş olur.

Karbonhidratların sindiriminde görevli olan esas enzim pankreatik amilazdır. Bu enzim ile nişasta, glikojen ve selüloz dışındaki karbonhidratların çoğunluğu hidrolize olur. Bu işlem sonucunda çoğunlukla disakkaritler ve az sayıda trisakkaritler oluşur.

Yağ sindiriminde görevli üç ana enzim ise: 1) Nötral yağları hidrolize ederek yağ asitleri ve monogliseritlere çeviren pankreatik lipaz, 2) kolesterol esterlerinin

hidrolize olmasını sağlayan kolesterol esteraz ve 3) fosfolipitlerden yağ asitlerini ayıran fosfolipazdır.

Bu proteolitik sindirim enzimleri pankreas hücrelerinde ilk sentezlendiklerinde tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz adını alan enzimatik olarak inaktif formlarında bulunurlar. Bunlar sadece bağırsak kanalına salgılandıktan sonra aktif hale gelirler. Tripsinojen, kimusun bağırsak mukozasıyla teması sonrası bu mukozadan salgılanan enterokinaz adı verilen enzim ile aktif hale geçer. Ayrıca daha önce salgılanmış olan tripsinojenden oluşmuş tripsin aracılığıyla da otokatalitik olarak aktive olabilir. Kimotripsinojen, tripsin tarafından aktif şekli olan kimotripsine dönüşür, prokarboksipolipeptidaz da benzer şekilde aktif forma dönüşür.

Pankreas sıvısında bulunan bu proteolitik enzimlerin bağırsağa salgılanmadan önce aktif hale geçmemesi hayati önem taşır. Çünkü tripsin ve diğer enzimler aktif hale geçerse bu enzimlerin pankreası sindirme riski oluşur. Proteolitik enzimleri da salgılayan bu aynı hücreler, pankreas asinüsleri içine eş zamanlı olarak tripsin inhibitörü adı verilen başka bir madde salgırlar. Glandüler hücrelerin sitoplazmasında oluşan bu madde tripsinin sekretuar hücreler içinde, asinüslerde ve pankreas kanalları içerisinde aktive olmasını engeller. Bunun yanı sıra, tripsin normalde diğer pankreatik proteolitik enzimleri de aktive ettiği için, tripsin inhibitörü bunların da aktive hale gelmesini engellemiş olur. Pankreas ciddi şekilde hasar aldığında veya bir kanal tıkanığında, bazen pankreas salgısının büyük bir kısmı pankreasın hasarlandığı bölgede birikir. Bu gibi durumlarda, tripsin inhibitörünün etkisi genellikle yetersiz kalır ve pankreas salgıları hızlı bir şekilde aktive olarak tüm pankreasın saatler içinde kendi kendini sindirime uğradığı akut pankreatit denen durumun oluşmasına neden olur. Bu tablo dolaşım sal şoka bağılı olarak bazı durumlarda ölümcül sonuçlara yol açabilir. Şok gelişmesi halinde ölümcül olmasa bile, yaşam boyu sürecek pankreas yetmezliğine sebebiyet verebilir (28).

## **2.4. AKUT PANKREATİT**

### **2.4.1. Akut Pankreatit Tanımı**

Akut pankreatit, pankreasta oluşan ani hasarın ardından inflamatuvar bir yanıt ve çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasıyla karakterize olan klinik bir durumdur

(1). Bir başka ifadeyle pankreas bezinin kendi kendini sindirmesi sonucunda oluşan inflamatuvar bir hastalık olarak da belirtilebilir (30,31). Bu hastalık genellikle kendini ani başlangıçlı, epigastrik bölgede veya sol üst kadranda olan ağrı ile gösterir ve bu ağrı başka bölgelere yayılabilir. Eşlik eden bulgular arasında bulantı, kusma, ateş ve terleme yer alabilir (2). Başlıca özellikleri arasında; kandaki pankreatik sindirim enzimlerinin (amilaz ve/veya lipaz) yüksek seviyeleri, sistemik inflamasyonun kliniğe yansımalarıyla oluşan bulgular ve ağır vakalarda şok ile çoklu organ yetmezliği yer alır (1). Akut pankreatit, başlangıçta steril bir pankreas inflamasyonu olarak başlar. Şiddeti büyük bir çeşitlilik göstererek bölgesel ödem, yağ nekrozu gibi durumlardan, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişimine ilerleyecek bir tabloya kadar ilerleyebilir (27,32).

#### **2.4.2. Akut Pankreatit Epidemiyoloji ve İnsidansı**

Akut pankreatitin dünya genelinde yıllık insidansı 100.000 kişide yaklaşık 30-40 vaka olarak bildirilmiştir ve bazı bölgelerde bu oran iki katı düzeye kadar çıkmaktadır. Bu hastalığın sağlık sistemine ortalama maliyeti hasta başına yaklaşık 10.000 euro'dur (3,4,33). Çocukluk döneminde ise insidans 100.000 çocukta 10-15 vaka olarak bildirilmiştir (34). Tüm dünyaya bakıldığında insidans artış göstermekte olup, Asya kıtasındaki oranların daha stabil olduğu bildirilmektedir (4,35). Akut pankreatit, Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık sistemi için yıllık 2.5 milyar dolarlık bir maliyete ve bir yılda yaklaşık 275.000 kişinin hastaneye yatışına neden olmaktadır. Bu hastalık nedeniyle olan yatış oranları son 10 yıl içinde en az %20 artmıştır (8,36-39). Pankreatit riskindeki bu artış, dünya genelinde obezitenin salgına benzer şekildeki artışı ve safra taşı insidansındaki artışla ilişkilidir (40). Bölgelere göre etioloji farklılık gösterebilir. Örneğin, Güney Avrupa'da safra taşları baskın neden olarak görülür iken, Doğu Avrupa'da alkol kullanımı daha yaygındır.

Kuzey ve Batı Avrupa'da ise neden olarak safra taşı ile alkol oranları arasında bir denge mevcuttur (41). Yapılan küresel ölçekteki kohort çalışmaları, akut pankreatitin en yaygın pankreas hastalığı olduğunu ancak en ölümcül olan pankreas hastalığının pankreas kanseri olduğunu göstermektedir (42). Tüm bunlarla birlikte akut pankreatitin tam olarak doğru insidansını tahmin etmek zor olabilir çünkü hafif bir klinikle seyreden hastalar gözden kaçabilir ve şiddetli hastalık gelişen hastaların

bir kısmında tanı koyulamadan önce ölüm gerçekleşebilir. Öte yandan, akut pankreatit dışındaki nedenlere bağlı karın ağrısı olan bazı hastalar, hafif bir yükseklikteki serum amilaz ve/veya lipaz ile yanlışlıkla akut pankreatit tanısı alabilirler (23).

### **2.4.3. Akut Pankreatit Patofizyoloji ve Patogenezi**

Akut pankreatitin gelişmesine neden olan süreç bir kez başladığında, bu olayı başlatan nedene bakılmaksızın, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açan olaylar benzer bir yol izlerler. Bu çok önemlidir çünkü eğer o an hastalığın tedavisinde kullanılacak bir tedavi mümkünse çok erken bir şekilde tedavi kararı verilmelidir. Böylece olayların erken dönemde ilerlemesi önlenmiş olur.

Akut pankreatit patogenezindeki başlatıcı adım, asiner hücrelerdeki tripsinojenin tripsine dönüşümüdür ve bu normal mekanizmalarla aktif tripsini ortadan kaldıracak düzeyin üzerinde gerçekleşir. Tripsin; tripsinojen, elastazın inaktif öncülleri, fosfolipaz A2 (PLA2), karboksipeptidazlar gibi proenzimleri katalize ederek aktif enzim formuna dönüşmesini sağlar. Ayrıca kompleman ve kinin sistemlerinin aktivasyonunda da rol oynayabilir. Bu aktif enzimler pankreasın kendi kendini sindirmesine neden olur ve bu olay da daha fazla aktif enzim salınmasına neden olur. Böylece zararlı bir döngüye girilmiş olur. Normalde ufak miktarlarda tripsinojen pankreas içinde kendiliğinden aktive olur, fakat koruyucu pankreas içi mekanizmalar oluşan tripsini hızlıca uzaklaştırır. Serin Proteaz İnhibitör Kazal Tip 1 (SPINK1), mezotripsin, enzim Y, tripsinin kendisi gibi diğer bazı mekanizmalar da tripsinin inaktivasyonundan sorumludur. Asinüs hücrelerinin içindeki düşük kalsiyum konsantrasyonları da tripsinin kendini aktive etmesini önleyici bir mekanizma olarak görev alır (23).

Akut pankreatitin patofizyolojisi asiner hücrelerdeki hasarlanma ile başlar ve eğer kontrol edilmezse lokal inflamatuvar komplikasyonlardan, sistemik inflamatuvar cevap, hatta sepsise kadar ilerleyen bir tabloya neden olabilir. Bu patofizyolojik mekanizmalar; mikrodolaşım hasarları, lökosit kemoatraksiyonu, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin salgılanması, oksidatif stres, pankreas çevresine sızan pankreatik sıvı ve sistemik dolaşıma bakteriyel translokasyondur (43-45).

Pankreatik enzimlerin salınması damar endoteli, interstisyum ve asinüs hücrelerinde hasara neden olur. Asiner hücre hasarı ise inflamatuvar cevabı daha da şiddetlendirecek endotelyal adezyon moleküllerinin (örneğin, vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1)) ekspresyonuna neden olur (23,43). Bu anormallikler damar geçirgenliğini artırır ve bunun sonucunda pankreas bezinde ödeme yol açar (ödematöz veya interstisyel pankreatit). Vasküler hasar ayrıca bölgesel mikrodolaşım yetmezliğine ve pankreatik hasarın artmasına neden olur (43). Hasarlanmış pankreas dokusunun reperfüzyonu serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınmasına neden olarak hasarın ilerlemesine neden olabilir. Pankreatit tablosunda kompleman aktivasyonu ve buna müteakip C5a salınımı, makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin toplanmasında önemli bir rol oynar (46,47). Aktive granülosit ve makrofajlar NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerine yanıt olarak proinflamatuvar sitokinleri (TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve PAF) salgırlar. Genellikle bunlar salgılandıktan sonra inflamasyonu azaltmayı amaçlayan anti-inflamatuvar sitokinler (IL-2, IL-10, IL-11) salınır. İnflamasyonun diğer elemanları; araşidonik asit metabolitleri (prostoglandinler, PAF ve lökotrienler), nitrik oksit, proteolitik ve lipolitik enzimler, endojen antioksidan sistemleri tarafından uzaklaştırılmayan reaktif oksijen ürünleridir (48). Ayrıca bu maddeler pankreatik mikrodolaşım ile etkileşime girerek damar geçirgenliğini artırır ve tromboz, hemoraji, ardından da pankreatik nekroza neden olur (49). Bu sırada, pankreastaki iskemi ve şiddetli inflamasyon ana ve ikincil pankreas kanallarını da etkileyerek, pankreas içinde ve çevresinde lokal sıvı birikimleri oluşturarak psödokist oluşumuna sebebiyet verebilir (50,51).

Pankreas hasarının şiddetli derecede olduğu bazı hastalarda ateş, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), plevral efüzyon, böbrek yetmezliği, şok, miyokard depresyonu ve metabolik komplikasyonlar gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akut pankreatit hastalarında sık gözlenir. Bu sendrom fosfolipaz, elastaz, tripsin gibi aktive olmuş pankreas enzimleri ve TNF, PAF gibi sitokinlerin inflamasyon oluşmuş pankreastan portal dolaşıma salınması sonucu gelişir. Daha sonra karaciğer tarafından bu sitokinler sistemik dolaşıma salınır ve C-reaktif protein (CRP), IL-6 gibi akut faz proteinleri

sentezlenir. Bu olay da SIRS'a, böbrek, akciğerler ve diğer organları da etkileyerek çoklu organ hasarı ve yetmezliğine neden olabilir (52,53).

Enzim aktivasyonu ile akut pankreatite neden olan olası üç yoldan bahsedilebilir:

- Pankreatik kanal tıkanıklığı: Safra taşı veya safra çamurunun kanal içinde sıkışması ya da bir kitlenin kanala dıştan bası yapması kanal akışını engeller, kanal içi basıncı artırır ve enzimden zengin interstisyel sıvının birikmesine neden olur. Lipaz aktif olan formunda sentezlendiğinde bölgesel yağ nekrozu gerçekleşebilir. Hasarlanmış dokular, periasiner miyofibroblastlar ve lökositler proinflamatuvar sitokinler salgırlar. Bu da bölgesel inflamasyon ve mikrovasküler sistemden sızıntı olması nedeniyle oluşan interstisyel ödeme yol açar. Bu ödem ise bölgesel kan akışını bozarak asiner hücrelerde vasküler yetmezlik ve iskemik hasara neden olur.
- Primer asiner hücre hasarı: Bu patojenik mekanizma hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit, alkol kullanımı, iskemi, viral enfeksiyonlar (örneğin, kabakulak), ilaçlar ve pankreasa direkt travma gibi durumların neden olduğu akut pankreatitte devreye girer. Trigliserit toksisitesi tam olarak anlaşılamamıştır. Bir görüşe göre büyük, trigliseritten zengin şilomikronlar kapiller dolaşımı yavaşlatarak, pankreas asiner hücrelerinde iskemik hasara neden olur. Hasarlanmış hücrelerin interstisyuma lipaz salgılaması, trigliserit hidrolizine ve bölgesel olarak toksik serbest yağ asitlerinin salgılanmasına neden olur.
- Asiner hücrelerde proenzimlerin hatalı hücre içi taşınması: Sağlıklı asiner hücrelerde, sindirim enzimleri zimojen granüllere (ve bu olayın sonunda hücre dışı salınma) gitmek üzere, hidrolitik enzimler ise lizozomlara gitmek üzere endoplazmik retikulumda sentezinden sonra farklı yollarla taşınır. Ancak metabolik hasarın olduğu bazı hayvan modellerinde pankreatik proenzimler ve lizozomal hidrolazlar beraber paketlenir. Bu durum proenzim aktivasyonuna, lizozomal parçalanmaya (fosfolipaz etkisiyle) ve bölgesel olarak aktive enzimlerin salınımına yol açar. Aynı mekanizmalar zinciri insan akut pankreatitinde de muhtemelen

gerçekleşmektedir, ancak kesin kanıt tam olarak henüz bulunamamıştır (27).

#### 2.4.4. Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatitin etiolojisi geniş bir yelpazeye sahiptir. Ancak belirli bir hastadaki hastalık nedenini kesin olarak göstermek her zaman kolay olmayabilir. Örneğin, alkol kullanımı ve safra taşı öyküsü olan bir hastada, bu iki neden ayrı ayrı ya da birlikte akut pankreatit gelişmesine neden olabilir. Bununla birlikte her hastada kesin nedenin bulunması için ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme çalışmaları yapılması bizim için önemli unsurlardır (23). Aşağıdaki tabloda akut pankreatitin bu geniş yelpazesindeki olası nedenleri belirtilmiş olup, en sık ve en önemli görülen nedenlerden kısaca şu şekilde bahsedilebilir:

**Tablo 1. Akut pankreatit nedenleri**

Mekanik, Obstrüktif ve Yapısal Nedenler	Safra taşları, tümörler, travma, post-operatif komplikasyonlar, post-ERCP, safra çamuru ve mikrolitiazis, koledok kistleri, pankreas divisium, annuler pankreas, iyatrojenik/perioperatif hasarlar
Metabolik Bozukluklar	Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, diyabetes mellitus
Alkol/Diğer Toksinler	Etil alkol, metil alkol, akrep zehri, organofosfat zehirlenmesi
İlaçlar	Asetaminofen, sulfasalazin, azatioprin, kaptopril, enalapril , östrojen , furosemid, fluvastatin , hidroklortiazid, hidrokortizon , izoniazid, losartan, metimazol , metildopa, sulfametoksazol , sulfonamidler, tetrasiklin, valproik asit
Vasküler Bozukluklar	İskemi/hipotansiyon, vaskülit (PAN, SLE), ateroembolizm (özellikle pankreasın beslenmesinde görevli damarlarda)
Enfeksiyonlar	Kabakulak, koksakivirüs, hepatit B, CMV, VZV, HSV, HIV, mikoplazma, lejyonella, salmonella, aspergillus, toxoplasma, askariyazis ve klonorşis (bu ikisi aynı zamanda obstrüksiyona neden olur)
Genetik	CFTR, PRSS1, SPINK1 genetik mutasyonları
Diğer Nedenler	Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, gebelik, kistik fibrozis, penetre peptik ülser, otoimmün pankreatit, idiyopatik

*ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi, PAN: Poliarteritis Nodosa, SLE: Sistemik Lupus Eritematosus, CMV: Sitomegalovirüs, VZV: Varisella Zoster Virüs, HSV: Herpes Simpleks Virüs, HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, CFTR: Transmembran İletkenlik Düzenleyici Gen, PRSS1: Katyonik Tripsinojen Kodlayan Gen, SPINK1: Serin Proteaz İnhibitör Kazal Tip 1*

- **Safra Taşları:** Pankreatit gelişimine yol açan en yaygın tıkaçıcı süreç safra taşları olup, tüm akut pankreatit vakalarının yaklaşık %40 ila %60 kadarını oluşturur (5-7). Ancak, safra taşı olan hastaların sadece %3 ile %7'sinde pankreatit gelişimi olur (54). Safra taşı pankreatiti kadınlarda daha yaygın olarak görülür, çünkü safra taşı görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (55). Akut pankreatit, safra taşlarının çapı 5 milimetreden daha az olduğunda daha sık görülür, çünkü küçük taşlar büyük taşlara göre sistik kanaldan daha kolay geçerek ampulla tıkanmasına neden olur (56,57). Safra taşlarının geçişi sonucu pankreatit oluşumuyla sonuçlanan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Safra taşı pankreatitinde başlatıcı olarak olası iki neden öne sürülmüştür; safra taşlarının geçişi sırasında ampullada oluşan geçici tıkanmanın neden olduğu safranın pankreatik kanala reflüsü ya da safra taşlarının geçişi sonucu oluşan ikincil taş ya da ödemin oluşturduğu ampulladaki tıkanıklık (58,59). Kolesistektomi ve safra kanalındaki taşların temizlenmesi akut pankreatitin tekrarlanması önler ve bu da bize buradaki neden-sonuç ilişkisini doğrulamış olur (57).
- **Alkol:** Alkol, safra taşlarından sonra akut pankreatitin en yaygın ikinci nedenidir ve vakaların en az %30'unu oluşturur (8). Gelişmiş ülkelerde kronik pankreatitin en sık nedenidir. Görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar gösterir (60). Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yaygın ikinci sebep olup vakaların neredeyse üçte birinde görülmektedir (40,61,62). Batı Avrupa'da ise birinci sıradaki neden olarak görülebilir (63). Alkole bağlı pankreatitten bahsetmek için uzamış alkol maruziyeti (5 yıldan uzun bir süre günde 4 veya 5'ten fazla içki) gereklidir ve bu içici bireylerde bile yaşam boyu akut pankreatiti gelişme riski %2 ile %5 arasındadır (8,64). Özellikle alkolik kronik pankreatit hastalarında akut ve kronik pankreatit arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Klasik düşünce; alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve akut pankreatit kliniğiyle başvuran alkolik hastaların altında zaten kronik hastalığın yattığıdır (8). Hangi mekanizmanın akut veya kronik pankreatite yol açtığı oldukça karışık olmakla birlikte hem direkt toksisite hem de

immünolojik mekanizmaların bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (65).

- **Hipertrigliseridemi:** Tezin ana konusu olan bu nedenden tüm süreçleriyle birlikte ileride ayrı bir bölüm olarak bahsedilecektir.
- **İlaçlar:** Her ne kadar akut pankreatit vakalarının %5'ine yakın bir kısmına neden olup, olası ek risk faktörleriyle birlikte görülme sıklığı artabilse de ilaçla ilişkili pankreatit üzerine yapılan çalışmalar nispeten azdır (66,67). İlaç ilişkili akut pankreatit mekanizmaları arasında; immünolojik reaksiyonlar (6-merkaptopurin, aminosalisilik asit, sulfonamidler), direkt toksik etki (diüretikler, sulfonamidler), toksik metabolit birikimi (valproik asit, pentamidin, tetrasiklin), asiner hücrelerin aşırı uyarılması (GLP-1 reseptör agonistleri), iskemi (diüretikler, azatiopurin), damar içi tromboz oluşumu (östrojen) ve pankreas sıvısının akışkanlığının artması (diüretikler ve steroidler) bulunmaktadır (68,69). En yaygın olan mekanizma ise hipersensitivite reaksiyonudur. Bu reaksiyon ilaca başladıktan 4-8 hafta sonra ortaya çıkar ve ilaç dozuyla ilişkili değildir. İlaça yeniden başlandığında pankreatit saatler veya günler içinde ortaya çıkar. 5-aminosalisilatlar, metronidazol ve tetrasiklin bu mekanizmayı ortaya çıkarabilecek ilaçlara örnek olarak verilebilir (70). Genellikle, ilaç ilişkili akut pankreatit hafif ve kendini sınırlayıcı bir tablo izler. İlaç ilişkili akut pankreatit tanısı sadece alkol, safra taşı, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi ve tümör (destekleyici bulgular varsa) gibi olası diğer faktörler dışlandıktan sonra düşünülmelidir (23,71).
- **Hiperkalsemi:** Herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemi nadiren akut pankreatitin bir sebebi olarak gösterilir (72,73). Öne sürülen mekanizmalar içinde; kalsiyum tuzlarının pankreatik kanal lümeni içinde birikmesi ve pankreas parankimi içerisinde kalsiyumun tripsinojeni tripsine dönüştürmesi gösterilir (74). Kronik hiperkalsemide akut pankreatitin düşük sıklığı, pankreatit gelişiminde sadece kalsiyum yüksekliğinin rolü olmadığı, başka mekanizmaların da (örneğin, serum kalsiyumunun ani yükselmesi) devrede olabileceğini gösterir (75).

Seyrek olarak pankreatit hiperkalseminin diğer nedenlerinde de ortaya çıkabilir. Bunlar metastatik kemik hastalığı, total parenteral beslenme, sarkoidoz, vitamin D zehirlenmesi, kardiyopulmoner bypass sırasında verilen yüksek doz kalsiyum infüzyonu gibi nedenlerdir (23).

- **Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP):** ERCP, akut pankreatit gelişme riski ile yakından ilişkili olup bazı çalışmalarda yüksek riske sahip hastalarda bu riskin %9 ile %14 arasında değişebildiği gösterilmiştir (76). Buna rağmen bu riski düşürebilmek için etkili stratejiler mevcuttur (77). En yüksek risk altındaki grup; küçük veya normal safra kanalı olan genç kadın hastalar ve oddi sfinkter disfonksiyonu olan bireylerdir (78). Eğer bireyde patent aksesuar pankreas kanalı mevcutsa bu, ana pankreatik kanalı dekompresyon eder ve akut pankreatit gelişimini önler (79). Safra kanalı kanülasyonu için yapılan uzamış müdahaleler ve tekrarlayan işlemler veya istenmeyen pankreatik kanal kanülasyonları post-ERCP pankreatit riskini artırır (80).
- **Genetik:** Birçok gende meydana gelen mutasyon ve polimorfizmler akut (ve kronik) pankreatit ile ilişkilidir. Bu genler arasında katyonik tripsinojen kodlayan gen (PRSS1), serin proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1), transmembran iletkenlik düzenleyici gen (CFTR), kimotripsin-c, kalsiyum duyarlı reseptör ve claudin-2 yer alır. Bu mutasyonlar herediter veya genetik kalıtılan bazı pankreatit formlarına neden olabildiği gibi diğer pankreatit başlatıcı nedenlerle etkileşime girip kofaktör gibi davranıp pankreatit gelişmesini kolaylaştırabilir (81,82).

#### 2.4.5. Akut Pankreatit Tanısı

Akut pankreatit tanısı şu üç kriterin ikisinin varlığını gerektirmektedir: 1) Pankreatit kliniğiyle uyumlu karın ağrısı (genellikle sırt bölgesine yayılan, şiddetli, sürekli ve ani şekilde başlayan epigastrik ağrı), 2) Serum lipaz ve/veya amilaz seviyesinin normalin üst sınırının üç katı veya daha fazla olan yükselmesi, 3) Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve daha az yaygınlıkta olmak üzere manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya transabdominal ultrasonografi ile akut pankreatitin karakteristik bulgularının gösterilmesi (9-13). Eğer karın ağrısı güçlü

şekilde bize pankreatiti düşündürüyor ama serum amilaz ve/veya lipaz seviyeleri normalin üst sınırının üç katından yüksek değilse, geç başvuran hastalarda olduğu gibi tanıyı doğrulamak için görüntüleme tetkikleri yapılması gereklidir (10,83). Eğer pankreatit tanısı karın ağrısı ve yükselmiş serum pankreatik enzim aktiviteleriyle doğrulanmış ise kontrastlı bilgisayarlı tomografi genellikle tanı için gerekli değildir (9).

#### **2.4.6. Akut Pankreatit Tipleri ve Şiddetinin Sınıflandırması**

Pankreatit şiddetinin açıklanması ve sınıflandırılması hem klinik pratikte hem de araştırma tutarlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Bu sayede hastalara zamanında müdahale edilmesi, tedaviye erken başlanması ve gereği halinde üçüncü basamak hastane sevki sağlanmış olur (9,84,85). Pankreatit için ilk sınıflandırma girişimi 1965 yılında Marsilya'da yapılan bir konsensüste gerçekleşmiştir. O dönemden 1992 yılına kadar Cambridge (1984 yılında), Revize Marsilya (1985 yılında), Marsilya-Roma (1988 yılında) sınıflandırmaları üzerinde çalışılmıştır. Fakat 1992 yılında Atlanta sınıflaması oluşturulmuş olup, o tarihten itibaren pankreatitin şiddetini sınıflamada temel değerlendirme kriteri olmuştur (86,87). 1992 yılında düzenlenmiş olan Atlanta sempozyumu akut pankreatit için dünya çapında kabul edilmiş bir sınıflama sistemi ve konsensüs oluşturmuştur. Fakat bu sınıflandırma sistemi oldukça kullanışlı olmasına rağmen; organ yetmezliğinin patofizyolojisi, nekrotizan pankreatit ve bunun sonuçlarının daha iyi anlaşılması, tanısal amaçlı yapılan görüntüleme tetkiklerinin gelişmesi nedeniyle Atlanta Sınıflaması'nda revizyon yapılması gerekliliği doğmuştur. 2012 yılında yapılan bu revizyon hastalık şiddetinin klinik değerlendirmesi ve akut pankreatitin lokal komplikasyonlarının daha nesnel biçimde açıklanması gibi avantajları içermektedir (9).

2012 Revize Atlanta sınıflamasına göre akut pankreatit iki ayrı tipe ayrılmaktadır:

- İnterstisyel ödematöz pankreatit: Akut pankreatit hastalarının çoğunda inflamatuvar ödeme bağlı olarak pankreasta yaygın (nadiren lokalize) büyüme görülür. Kontrastlı BT'de pankreas parankiminin kontrastlanması nispeten homojen bir şekilde gözlenir ve pankreas etrafındaki yağlanma belirsiz veya hafif bantlaşma gibi inflamatuvar

değişiklikler gösterebilecek olup pankreas etrafında sıvı da gözlenebilir. İnterstisyel ödematöz pankreatitin klinik semptomları genellikle ilk hafta içinde düzelir (9,88).

- Nekrotizan pankreatit: Hastaların yaklaşık olarak %5 ile %10'unda pankreas parankimi, peripankreatik doku veya ikisinde birden nekroz gelişebilir. Nekrotizan pankreatit çoğunlukla iki yerde bir arada gelişmekte olup daha az sıklıkta da olsa bu bahsedilen yerlerin sadece birinde de görülebilir. Pankreatik perfüzyonun bozulması ve peripankreatik nekroz bulgularının gelişmesi birkaç gün içinde gerçekleşir. Sadece peripankreatik nekrozu olan hastalarda, interstisyel ödematöz pankreatiti olan hastalara göre morbidite ve işlem ihtiyaç oranları daha yüksektir. Pankreatik ve peripankreatik nekrozun seyri değişken olup steril kalabilir, enfekte olabilir, kalıcı olabilir veya zaman içinde düzelebilir (88-92).

Bu sınıflamada akut pankreatitin şiddeti ise üçe ayrılmış olup şu şekildedir:

- Hafif akut pankreatit: Organ yetmezliğinin olmaması, sistemik ve lokal komplikasyonların yokluğuyla karakterize olan bir tablodur. Bu hastalar genellikle erken dönemde taburcu olur, pankreas görüntülemesine ihtiyaç duymazlar ve ölüm oranları çok düşüktür (9,88).
- Orta şiddetli akut pankreatit: 48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği veya persistan organ yetmezliği (48 saatten uzun süren organ yetmezliği olarak tanımlanmış) yokluğunda lokal veya sistemik komplikasyonlarla karakterize bir tablodur. Bu tablo işlem gerektirmeden düzelebilir (geçici organ yetmezliği veya akut sıvı birikimi durumunda) veya uzamış tedavi gerektirebilir (organ yetmezliği olmadan geniş steril nekroz varlığında) (9). Bu tabloda mortalite şiddetli organ yetmezliğine göre çok daha düşüktür (93).
- Şiddetli akut pankreatit: 48 saatten uzun süren persistan organ yetmezliği ile karakterize bir tablodur (94,95). Persistan organ yetmezliği tek veya çoklu organ yetmezliği şeklinde kendini gösterebilir. Persistan organ yetmezliği olanlarda genellikle bir veya daha fazla lokal komplikasyon

izlenir. Hastalığın ilk birkaç gününde persistan organ yetmezliği gelişen hastalarda mortalite oranı %36-50 seviyesine kadar yükselebilir (95-97).

#### **2.4.7. Akut Pankreatit Klinik Bulguları ve Fizik Muayene**

Karın ağrısı birçok hastada başlangıçta baskın olan semptom olarak kendini gösterir. Bu karın ağrısı karakteristik olarak en şiddetli şekilde karın üst bölgesinde kendini gösterir ve sıklıkla sırta ya da her iki yan tarafa doğru yayılır. Ağrı, ağır bir yemekten sonra veya alkol alımı sırasında başlayabilir. Ağrının şiddeti hızlı bir şekilde artabilse de perforasyon gibi ani başlayan durumlardan daha yavaş gelişir (98). Akut pankreatitte görülen bu karın ağrısı ısrarcı, şiddetli, bazı hastalarda sağ üst kadranda, daha az sıklıkla da sol üst kadranda da görülebilen bir ağrıdır. Safra taşı pankreatitinde ağrı daha iyi lokalize edilebilir olup daha hızlı başlangıç gösterip maksimum şiddetine 10-20 dakika içinde ulaşır. Buna karşın; ailesel, metabolik ya da alkole bağlı nedenlerde ağrı daha yavaş olabilir ve lokalize edilmesi daha zordur. Hastaların yaklaşık yarısında ağrının sırta yayıldığı görülmüştür (23,99,100). İkinci en sık görülen semptom ise neredeyse her zaman görülen bulantı ve kusmadır. Kusma tekrarlayıcı olabilir ama genelde miktarı fazla olmayıp temel olarak mide ve duodenum içeriğinden oluşur (98). Safra taşı pankreatiti tipik olarak safra kesesi hastalığı olan 60 yaş üstü kadınlarda görülürken, alkolik pankreatit ise genellikle erkeklerde ve safra taşı pankreatitine göre daha genç yaş grubunda gözlenmektedir. Metabolik, ilaç ilişkili, işlem ilişkili pankreatit sebepleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ailesel pankreatit ve ailesel kanser sendromlarını gözden kaçırmamak için aile hikayesi mutlaka dikkatli sorgulanmalıdır (101,102).

Hafif şiddetteki ağrı oturarak ve sağ ya da sol yana kıvrılarak uzanınca hafifleyebilir olup sırt üstü yatma ile de şiddetlenebilir (98). Karın muayenesinde epigastrik bölgede hassasiyet saptanabilir, eğer şiddetli pankreatit varsa seyrek olsa da defans ve rebound saptanabilmesi mümkündür. Karın bölgesi stetoskop ile dinlendiğinde bağırsak seslerinde azalma tespit edilebilir. Karında distansiyon tespit edilebilir (31). Hastada ağrıya bağlı hipertansiyon gelişebileceği gibi pankreas etrafındaki sıvı sekestrasyonuna bağlı hafif hipotansiyon, taşikardi gibi bulgular da gelişebilir. Hastada düşük ve orta seviyelerde ateş tespit edilebilir. Oluşabilecek

plevral efüzyona bağlı her iki taraflı akciğer bazalarında dinlemekle raller, solunum seslerinde azalma ve artmış solunum sayısı izlenebilir (102).

Hemorajik pankreatit çok seyrek görölmekte olup bazen karın yan duvarında Gray Turner işareti, göbek çevresinde Cullen işareti, inguinal ligamentin alt tarafında Fox işareti gibi ekimotik renk değişiklikleri görölebilir. Ancak bu bulgular abdominal anevrizma rüptürü, ektopik gebelik rüptürü gibi retroperitoneal hemoraji yapan diğer nedenlerde de görölebilir (102,103).

#### **2.4.8. Akut Pankreatit Laboratuvar Bulguları**

Akut pankreatit tanısı için çoğunlukla serum amilaz ve lipaz değerleri kullanılır. Çalışılan laboratuvara göre normal değerinin üst sınırının üç katını geçen amilaz veya lipaz yüksekliği tanıyı destekler. Çalışılan laboratuvara göre teknik değişebileceğinden standart bir referans aralığından bahsedilemez. Amilaz için üst sınır 100-300 U/l, lipaz için ise 50-160 U/l aralığında değişebilir (104). Akut pankreatit tanısında sıklıkla kullanılan total serum amilazı hızlı sonuçlanan ve ucuz bir testtir. Hastalık başlangıcından 6-12 saat sonra yükselir ve kandan nispeten hızlı (yarı ömrü yaklaşık 10 saattir) bir şekilde temizlenir. Serum amilazı genellikle semptomların ilk gününde yükselmeye başlar ve komplikasyonsuz hastalarda 3-5 gün arasında yüksek kalır. Duyarlılığı %85'in üzerindedir. Ancak hastaların yaklaşık beşte birinde serum amilaz düzeyleri normal seviyede görölebilir (2,105,106). Serum amilaz seviyeleri alkole bağlı pankreatit ve hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitte normal seviyelerde gözlenebilir. Serum amilaz seviyeleri şu durumlarda akut pankreatit olmaksızın yüksek tespit edilebilir: Makroamilazemi (Amilaz ve anormal immünglobulinler arasında oluşan büyük moleküler komplekslere karakterize bir sendrom), azalmış glomerüler filtrasyon hızı, tükürük bezi hastalıkları, inflamasyonla giden pankreas dışı abdominal hastalıklar (örneğin; akut apandisit, kolesistit, intestinal tıkanıklık ve iskemi, peptik ülser ve jinekoloik hastalıklar) (2).

Lipazın duyarlılığı %85-100 arasında değişmektedir. Duyarlılığının amilaza göre daha düşük ve daha yüksek olduğunu belirten farklı çalışmalar bulunmaktadır (107-109). Lipaz, genellikle semptomlar başladıktan 4-8 saat sonra yükselir, 24 saatte en yüksek seviyesine ulaşır ve 8-14 gün arasında normal seviyesine iner (110). Bu test neredeyse amilaz kadar duyarlı olup hızlı, güvenilir ve pratik bir testtir. Lipaz

ölçümünün temel avantajları akut alkolik pankreatitte ve gecikmiş başvurularda duyarlılığının daha yüksek olmasıdır, çünkü kanda amilazdan daha uzun süre yüksek kalır. Özgüllüğü, serum amilazına göre bir miktar daha yüksek olsa da amilaz gibi lipazın da birçok hastalıkta nonspesifik olarak yükseldiği gösterilmiştir (böbrek yetmezliği, akut kolesistit, intestinal tıkanıklık ve iskemi, duodenal ülser gibi) (111).

Akut pankreatik inflamasyon sırasında amilaz ve lipaz gibi başka pankreatik enzimler de kana salınıyor olup, bunlar da akut pankreatit tanısında kullanılabilir. Bunlar: fosfolipaz A2, tripsin/tripsinojen, karboksilester lipaz, karboksipeptidaz A, kolipaz, elastaz, tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), idrar ve serum tripsinojen-2'dir. Fakat bu belirteçlerin hiçbiri tek başına ya da birlikte, serum amilazı veya lipazın tanı koyma değerinden üstün değildir (23,112,113).

Akut pankreatitte rutin kan testleri arasında karaciğer enzimleri, trigliserit düzeyleri, kalsiyum değerleri mutlaka bulunmalıdır (102). İlk başvuru sırasında alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubinler ve alkalen fosfataz (ALP) seviyesinde yükselik saptanırsa bu bize nedenin safra yollarında obstrüksiyon olabileceği hakkında yön gösterir. Bir meta analizde semptomların başlamasından sonraki ilk 48 saatte ALT seviyesi 150 U/l seviyesinin üstüne çıktığında, bu değer in etyolojide safra taşının olduğunu göstermede %85 doğruluk oranı olduğu tespit edilmiştir (114). Trigliserit seviyesi 1000 mg/dl üzerinde ise bu bize hipertrigliseridemiye bağlı pankreatiti düşündürür (2). Kalsiyum seviyesindeki yükselmeler hiperkalsemi ilişkili pankreatiti düşündürür ve böyle durumlarda hiperparatiroidizm ve metastatik tümörler akla gelmelidir. Üre ve kreatinindeki yükselmeler üçüncü boşluğa sıvı kaybı ve damar içi volüm azalmasına bağlı akut böbrek yetmezliğini düşündürür (102). Hemokonsantrasyon (özellikle hematokrit seviyesi %47 üzerine çıkmış ise) ise pankreatik nekroz gelişme riskinde artış ile birlikte dir (115). CRP birçok inflamatuvar durumda yükselebilen bir akut faz reaktanıdır. CRP seviyesi hastalığın üçüncü veya dördüncü gününde tepe noktaya ulaşır. Eğer seviyesi semptomların başlamasından 48 saat sonra yapılan ölçümlerde 150 mg/l'yi geçerse akut pankreatitin şiddetli olacağını öngörür (111,116).

#### 2.4.9. Akut Pankreatitte Görüntüleme

Akut pankreatit tanısında direkt grafi çalışmaları kullanılmaz fakat nedeni aydınlatmada ve ayırıcı tanıları dışlamada yardımcı olabilir. Ayakta direkt grafi; pankreasa komşu ‘sentinel loop’ (bir barsak segmentinin izole olarak genişlemesi), kalsifiye safra taşları (kanıtlanmış safra taşı olan bireylerin sadece %15-20 kadarında grafide görülebilir) veya kronik pankreatit belirtisi olan pankreas kalsifikasyonunu göstermede yardımcı olabilir. Direkt akciğer grafisi yardımıyla ise bazal ateletazi, plevral efüzyon ve tek taraflı diyafram yükselmesi gibi bulgular gözlemlenebilir (102,117,118).

Abdominal ultrasonografi (USG) çoğunlukla hastaneye yatışın ilk 24 saatinde safra taşlarını, koledok taşına bağlı safra yollarındaki genişlemeyi ve batın içindeki asit varlığını araştırmak için kullanılır. Eğer ultrasonografide pankreas görülebilirse (%25-35 olguda pankreas, barsak içerisindeki gaz nedeniyle ultrasonografi ile görülemez) yaygın bir şekilde genişlemiş ve hipoekoik bir görünüm verir. Ayrıca pankreas kanalında genişleme, kronik pankreatitin göstergelerinden olan intraduktal ve parankimal kalsifikasyonlar da görülebilir. Ultrasonografi pankreas inflamasyonunun pankreas dışı yayılımını göstermede, pankreatik nekrozu göstermede ve dolayısıyla hastalığın şiddetini belirlemede iyi bir yöntem değildir. Ultrasonografi, akut pankreatit sürecinde psödokist gelişimini değerlendirmede kullanılabilir (23,116).

Bilgisayarlı tomografi (BT) akut pankreatit tanısı ve karın içi komplikasyonları değerlendirmede en önemli testtir. Akut pankreatit şiddetini derecelendirme, pankreatitin komplikasyonlarının varlığını değerlendirme ve diğer karın içi ciddi hadiseleri dışlama gibi çok önemli görevleri vardır (119). Eğer mümkün olursa, görüntüleme hastaya önce oral kontrast ardından damar içi kontrast madde verildikten sonra yapılmalı, böylece pankreas nekrozu alanları belirlenmelidir. Damar içi kontrast madde verilmesi sonrası görülen pankreas nekrozuna bağlı pankreatik perfüzyon defektleri akut pankreatit başlangıcının ilk 48-72 saatinde görülmeyebilir. Bu nedenle kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekimi hasta kliniğinde iyileşme olmazsa ve komplikasyonlar geliştiği düşünülüyorsa etyoloji ve komplikasyonları aydınlatmak için 48-72. saatte yapılmalıdır (120). İnterstisyel ödematöz pankreatitte kontrastlanma gözlenebilir olup peripankreatik nekroz

bulunmaz. Nekrotizan pankreatite ise pankreas parankiminde kontrastlanma gözlenmez veya peripankreatik nekroz varlığı gözlenir (121). Şu nedenlerden dolayı rutin erken bilgisayarlı tomografi görüntülemesi önerilmemektedir: 1) Erken tarama klinik iyileşmeyi etkilememekte olup, erken nekroz saptanması tedavi rejimini değiştirmez. 2) Tomografiye dayalı skorlama sistemleri prognoz ve hastalık şiddetini öngörmede klinik skorlama sistemleri kadar başarılı değildir (122). 3) Erken görüntüleme hastanede kalış süresini uzatmakta olup kontrast alerjisi ve böbrek toksisitesi riski oluşturur (123).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi gibi pankreatitin şiddeti hakkında bize bilgi sağlar. MRG, BT'ye göre nekrotik kalıntılar, sıvı birikintileri ve pankreatik kanal yırtılmalarını göstermede daha üstündür (124). Koledok taşlarını göstermede ise BT'ye göre üstündür fakat endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile benzer başarıdadır (125). T2 sekansında kontrastsız biçimde pankreatik nekroz dokusunu tespit edebilir, böylece kontrast alerjisi ve böbrek yetmezliği olan olgularda BT'ye tercih edilebilir (126). İdiopatik akut pankreatit varlığında mikrolitiazis, kanserler, ve kronik pankreatiti tespit etmek amaçlı manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve EUS kullanılabilir (127). MRCP 3 mm'ye kadar olan safra taşlarını tespit edebilir (2). ERCP ise kolanjit ile komplike olmuş safra taşı pankreatiti varlığında önerilir. Yapılan bir meta analiz, erken rutin ERCP uygulamasının kolanjit ve safra yolu tıkanması olan hastalar dışındaki safra taşı pankreatiti olgularında mortalite ve morbiditeye bir katkısı olmadığını göstermiştir (128).

#### **2.4.10. Akut Pankreatit Ayırıcı Tanısı**

Karın üst bölgesinde ağrı yapan birçok neden akut pankreatit ile ayırıcı tanıya girer. Böyle durumlarda tanıya gitmek için ayrıntılı öykü ve fizik muayeneden sonra, görüntüleme yöntemleri ya da gerekli laboratuvar teknikleri kullanılmalıdır. Bu ayırıcı tanıya giren en önemli hastalıklar ve özelliklerinden kısaca şu şekilde bahsedilebilir: Akut kolesistitte pozitif Murphy bulgusu ve sağ üst kadrandan sağ omuza vurabilen ağrı olabilir. Muayenede sağ üst kadranda defans ve rebound saptanabilir, abdominal görüntüleme ile tanısı konabilir. Koledokolitiazis ya da

kolanjit olgusunda sağ üst kadrandan sağ skapula bölgesine vurabilen ağrı, sarılık, serum aminotransferaz, bilirubinler ve GGT düzeylerinde yükseklikler görülebilir olup amilaz ve lipaz seviyeleri üç katı geçmeyecek miktarlarda yükselebilir. Peptik ülser hastalığında uzun süreli, sırta yayılmayan epigastrik ağrı, mide yanması, yutma güçlüğü, yemekten 2-3 saat sonra olan bulantı ve kusma, perforasyon durumunda ise yaygın karın ağrısı ve tahta karın, amilaz ve lipazda hafif bir yükselme görülür. Mezenter iskemi ve infarktlarda ise çoğunlukla ani başlayan yaygın bir karın ağrısı, kanlı ishal, bulantı, kusma, altta yatan aterosklerotik hastalık ve kardiyak aritmi öyküsü, üç katı geçmeyen amilaz ve lipaz yüksekliği görülebilir. Bağırsak tıkanıklığında aralıklı karın ağrısı, karında şişlik, bulantı ve kusma, erken dönemde ishal, geç dönemde kabızlık görülebilir. Ayrıca miyokardiyal infarktüs, abdominal aort anevrizmasında diseksiyon, ektopik gebelik gibi başka nedenler de akut pankreatit ile ayırıcı tanıya girer (23).

#### **2.4.11. Akut Pankreatitte Morbidite ve Mortalite**

Akut pankreatit olan hastaların yaklaşık %75-85'inde inflamatuvar ödem nedeniyle genişlemiş pankreas ile karakterize olan interstisyel ödematöz pankreatit görülmektedir. Hastaların %15-25'inde ise pankreatik parankim ve/veya peripankreatik dokuda nekroz ile giden nekrotizan pankreatit görülür. Nekrotizan pankreatitle seyreden hastaların %33'ünde ise enfekte nekrotizan pankreatit görülür. Hastaların çoğunluğunda akut pankreatit hafif şiddette seyreder ve 3-5 gün içerisinde komplikasyon ve organ yetmezliği olmadan düzeler. Ancak hastaların yaklaşık %20 kadarında lokal veya sistemik komplikasyon veya organ yetmezliğiyle seyreden orta şiddetli ya da şiddetli akut pankreatit gözlenir. Akut pankreatitte genel mortalite %5'in altında olup, interstisyel pankreatitli hastalarda %3 civarında, nekrotizan pankreatitli hastalarda ise %17 civarında görülmüştür. Organ yetmezliği yok ise mortalite oranı %0, tek bir organ yetmezliği var ise %3-8, multisistem organ yetmezliği mevcut ise %47'dir (13).

#### **2.4.12. Akut Pankreatit Komplikasyonları**

Akut pankreatit lokal komplikasyonlara, sistemik komplikasyonlara ve organ yetmezliğine neden olabilir. Atlanta sınıflamasına göre organ yetmezliği sistemik

komplikasyonlar dışında ayrı bir sınıf olarak belirtilmiştir. Organ yetmezliğini tanımlamak için solunum, kardiyovasküler ve renal sistemler değerlendirilmelidir. Modifiye Marshall Skorlamasına göre organ yetmezliği bu üç organ sisteminden birinde 2 veya daha yüksek bir puan olması olarak tanımlanır. Marshall skorlama sistemi, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorlama sistemine göre daha çok tercih edilmektedir. Her iki skorlama sistemi de başvuru anında ve günlük tekrarlanarak kullanılabilirler. 48 saatten az süren organ yetmezliği geçici organ yetmezliği olarak adlandırılırken, 48 saatten uzun sürenler ise persistan organ yetmezliği olarak adlandırılır. Pankreas inflamasyonu, sitokin kaskadını aktive ederek sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) denilen bir tabloya yol açar. Persistan SIRS bir veya daha fazla organda yetmezlik için büyük risk oluşturur (9).

Sistemik komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan ek hastalıkların akut pankreatit nedeniyle alevlenmesi olarak tanımlanır (9).

Lokal komplikasyonlar akut peripankreatik sıvı koleksiyonu (APFC), pankreatik psödokist, akut nekrotik koleksiyon (ANC) ve walled-off nekrozdur (WON). Ayrıca gastrik outlet disfonksiyonu, splenik ve portal ven trombozu ve kolonik nekroz da akut pankreatitin diğer lokal komplikasyonlarıdır. Geçmeyen ya da tekrarlayan karın ağrısı, pankreatik enzim aktivitelerinde tekrar yükselme, organ disfonksiyonunda artma, ateş ve lökositoz gibi sepsisin klinik belirtilerinin olması durumunda lokal komplikasyonların varlığından şüphelenilmelidir. Bu gibi durumlarda görüntüleme yapılması gerekliliği doğar ve kontrastlı BT bu komplikasyonları göstermede oldukça yararlıdır. Akut pankreatitin lokal komplikasyonları hakkında kısaca bilgi verecek olursak: 1) Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu: Sıvı koleksiyonları genellikle pankreatitin erken safhasında ortaya çıkar ve kontrastlı BT'de tam duvar görülmez, homojen sıvı dansitesi izlenir ve normal fasyal planlarla sınırlıdır. Çoğunluğu steril kalır ve müdahale gerektirmeden düzelir. Eğer 4 haftadan uzun süre devam ederse pankreatik psödokist gelişimine neden olur ki bu seyrek bir durumdur. 2) Pankreatik psödokist: Peripankreatik dokulardaki sıvı birikimidir (bazen kısmen ya da tamamen intrapankreatik olabilir). Duvarla çevrili bir haldedir ve solid komponent içermez. Kistten aspirasyon içeriği alınırsa genellikle yükselmiş amilaz aktivitesi görülür. Görüntüleme için en sık kontrastlı BT

kullanılır fakat solid içerik olmadığını göstermek için MRG ve USG de kullanılabilir. 3) Akut nekrotik koleksiyon: İlk 4 hafta içinde koleksiyonun değişik miktarlarda sıvı ve nekrotik dokuları içerdiği durumu tanımlar. Buradaki nekroz pankreatik parankim ve/veya peripankreatik dokuları içerir. Kontrastlı BT’de solid nekrotik materyal ve sıvı içeren, yer yer loküle olabilen ve birden fazla sayıda olabilen koleksiyonlar izlenir. İlk haftada APFC ve ANC’yi ayırmak zordur, fakat ilk hafta geçtikten sonra görüntülemelerde aralarındaki fark belirginleşmiş olur. 4) Walled-off nekroz: Reaktif dokudan oluşan bir duvarla çevrili nekrotik dokudan oluşur. Olgun, inflamatuvar özellikteki duvarla çevrili pankreatik ve/veya peripankreatik dokunun nekrozudur. Bu komplikasyonun gelişmesi nekrotizan pankreatitin zemininde 4 haftayı geçen bir süreden sonra olur. Solid içeriğin varlığını gözden kaçırmamak için kontrastlı BT’ye ek olarak MRG, abdominal USG, EUS gibi ek görüntülemelerden yararlanılabilir (9).

#### **2.4.13. Akut Pankreatit Skorlama Sistemleri**

Akut pankreatitte hastalık şiddeti, yatış endikasyonları, acil tedavi gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacını belirlemek gibi nedenlerden dolayı birçok skorlama sistemi geliştirilmiş olmasına karşın bunların hiçbiri istenilen sonucu tam olarak verememektedir. Bazıları hastalığın 24-48. saatteki durumlarına göre skorlamalarını tanımlamakta, yalnızca bir kere kullanılabilen, bazıları ise belirli komplikasyonlara odaklanmakta olup başvuru sırasındaki hastalık ciddiyetini öngörmeye yetersiz kalmaktadırlar (2,129,130). Bunlara rağmen güncel pratikte bu skorlamalar bazı durumlarda bize yol gösterip, ciddi hastalığı öngörmeye, tedavi ve yoğun bakım yatış kararını etkilemede faydalı olabilir. Bunun için hastanın klinik durumu, laboratuvar tetkikleri ve görüntülemelerin kullanıldığı bir takım skorlama sistemleri mevcuttur. Uluslararası Pankreatoloji Derneği (IAP)/Amerikan Pankreas Derneği (APA) SIRS’ı, şiddetli akut pankreatiti başvuru anında tahmin etmede ve 48 saatten uzun süren durumlarda persistan SIRS’ı öngörmeye üstün bulmuştur (127). Amerika Gastroenteroloji Birliği (ACG) ise hastanın klinik özellikleri, SIRS, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının olduğu bir değerlendirmeyle şiddetli pankreatit öngörüsünde bulunmaktadır. Bahsedilen bazı skorlama sistemleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (2):

## Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

SIRS aşağıda belirtilen kriterlerin 2 veya daha fazlası olması durumunda tanımlanır. Persistan (48 saatten uzun süren) SIRS akut pankreatitte çoklu organ yetmezliği ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (9,127).

- Kalp hızı: >90 atım/dakika
- Ateş: <36°C veya >38°C
- Beyaz küre sayısı: <4000/ mm<sup>3</sup> veya >12000/ mm<sup>3</sup> veya %10 immatür nötrofil varlığı
- Solunum sayısı: >20/dakika veya PCO<sub>2</sub><32 mmHg

## Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

Revize Atlanta sınıflamasına göre bu skorlama solunum, kardiyovasküler ve renal sistemlerden birinde 2 veya daha fazla skor alması durumunda organ yetmezliği varlığını tanımlar (9).

Tablo 2. Modifiye marshall skorlama sistemi

Organ sistemi	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal (serum kreatinin, mg/dl)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Kardiyovasküler (sistolik kan basıncı, inotrop ihtiyacı olmaksızın, mmHg)	>90	<90 (sıvıya yanıt var)	<90 (sıvıya yanıt yok)	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2

PaO<sub>2</sub>: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO<sub>2</sub>: Solunan Havadaki Oksijen Oranı

## Ranson Kriterleri

Ranson kriterleri akut pankreatit şiddeti için oluşturulmuş en erken skorlama sistemlerinden biridir. Önceleri safra yollarına bağlı olmayan pankreatitler için oluşturulmuş olup, daha sonra safra yollarına bağlı pankreatit için de düzenlenmiştir. Başvuru anı ve 48. saat olmak üzere değerlendirilir (130,131). 1992 yılında yapılan Atlanta sınıflamasına göre 3 ve üzeri skor varlığı şiddetli pankreatite gidiş ile ilişkilidir. Eğer skor <3 ise mortalite %0-3, skor ≥3 ise %11-15, skor ≥6 ise mortalite %40 olarak değerlendirilmiştir (13). Fakat 110 çalışmanın derlendiği bir meta-

analizde Ranson'un hastalığın şiddetini öngörmeye yetersiz olduğu gösterilmiştir (132).

**Tablo 3. Ranson kriterleri**

<b>Non-biliyer</b>	<b>Biliyer</b>
<b>İlk başvuru</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &gt;55</li><li>• WBC &gt;16000/mm<sup>3</sup></li><li>• LDH &gt;350 IU/L</li><li>• AST &gt;250 IU/L</li><li>• Glukoz &gt;200 mg/dl</li></ul>	<b>İlk başvuru</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &gt;70</li><li>• WBC &gt;18000/mm<sup>3</sup></li><li>• LDH &gt;400 IU/L</li><li>• AST &gt;250 IU/L</li><li>• Glukoz &gt;220 mg/dl</li></ul>
<b>48.saat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Htc düşüşü &gt;%10</li><li>• BUN'da yükselme &gt;5 mg/dl</li><li>• Kalsiyum &lt;8 mg/dl</li><li>• Arteriyel PaO<sub>2</sub> &lt;60 mmHg</li><li>• Baz açığı &gt;4 mEq/L</li><li>• Sıvı kaybı &gt;6 L</li></ul>	<b>48.saat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Htc düşüşü &gt;%10</li><li>• BUN'da yükselme &gt;2 mg/dl</li><li>• Kalsiyum &lt;8 mg/dl</li><li>• Baz açığı &gt;5 mEq/L</li><li>• Sıvı kaybı &gt;4 L</li></ul>

*WBC: Beyaz Kan Hücresi, LDH: Laktat Dehidrogenaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, PaO<sub>2</sub>: Parsiyel Oksijen Basıncı, Htc: Hematokrit*

### **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Skoru**

APACHE II skorlaması esas olarak yoğun bakım ünitesindeki hastalarda akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu skorlama 12 fizyolojik değere ek olarak yaş ve kronik hastalığa bağlı bir puanlama içermektedir. İlk 24 saatte ölçülebilmesi ve günlük olarak tekrarlanabilmesi gibi avantajları mevcutken, interstisyel ve nekrotizan pankreatiti ayıramaması, steril ve enfekte nekrozda skorda farklılık bulunmaması gibi dezavantajları mevcuttur. Skorun ilk 48 saat içinde artış halinde olması şiddetli pankreatite gidişi düşündürürken, bu süreçte düşüş olması hafif pankreatiti düşündürür. Skor <8 olduğunda mortalite %4 seviyesinde iken, skor ≥8 ise bu şiddetli pankreatite gidiş ve %11-18 mortalite ile ilişkilidir (13). Yaş, ortalama arter basıncı, ateş, pH, kalp hızı, solunum sayısı, kan sodyumu, kan potasyumu, serum kreatinin, akut böbrek yetmezliği, hematokrit, beyaz küre sayısı, Glaskow koma skoru ve FiO<sub>2</sub> değerlendirdiği parametrelerdir (31).

### **Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) Skoru**

Akut pankreatit şiddetinin yatak başı değerlendirilmesi için oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Belirlenmiş olan kriterlerin her biri 1 puan olarak değerlendirilmekte olup skoru 0 olanlarda mortalite <%1 iken, skor 5 ise mortalite oranı %22 seviyelerine ulaşmaktadır. İlk 24 saatte ölçülen bu kriterlerin varlığı 1 puan olarak değerlendirilmektedir: 1) BUN >25 mg/dl, 2) Bozulmuş bilinç durumu, 3) SIRS varlığı, 4) Yaş >60, (5) Plevral efüzyon varlığı (133).

Bahsedilen bu skorlamalar dışında *Harmless Akut Pankreatit Skoru* yatış sonrası ilk 30 dakika içinde hesaplanabilecek olup, karın muayenesinde defans ve rebound olmaması, normal kreatinin ve normal hematokrit seviyesiyle karakterize olup, bu üç kriterin de olmaması durumunda hastalığın seyrinin iyi olacağını işaret eder (134). *Modifiye Glaskow Skoru (Imrie Skoru)*, Ranson skorlamasına benzer bir skorlama olup şiddet belirlemede kullanılabilir (135). Sepsis şiddetini belirleme de kullanılan SOFA skoru da kullanılacak diğer skorlama sistemlerindedir (136). Balthazar Skoru (BT şiddet endeksi) ise görüntülemenin ön planda olduğu skorlama sistemlerinden biridir (91).

#### **2.4.14. Akut Pankreatit Tedavisi**

Akut pankreatit tedavisindeki ilk ve temel unsurlar oksijenlenmenin sağlanması, damar içi sıvı desteği, ağrı kontrolü ve beslenme desteği gibi destekleyici bakım ilkeleridir (137). Ağızdan beslenmenin kesilmesi, profilaktik antibiyotik kullanımı, erken dönemde opiyat analjeziklerden kaçınma gibi faktörler randomize kontrollü çalışmalarla geçerliliğini yitirmiş olup uluslararası kılavuzlardan çıkarılmışlardır (80,127). Tedavinin diğer hedeflerinden biri de komplikasyonlar ortaya çıktığında onları tedavi etmek ve ilerlemesini önlemektir.

Çoğu hastada oksijen saturasyonu %94-98 seviyesinde olup, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ya da morbid obezitesi olanlar gibi hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda %88-92 seviyesinde bulunabilir (80). Pankreas dokusuna yeterli oksijen sağlanmasının devamı için normal hastalarda oksijen saturasyonu %95 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir (138).

Akut pankreatitte belirgin endotelial hasar ve artmış damar geçirgenliği, damar içi sıvının interstisyel aralığa ve peritoneal aralığa geçişine neden olarak

damar içi hacimde azalmaya neden olur. Bu üçüncü boşluğa sıvı kaybının dışında; kusma, beslenmede azalma, solunum yoluyla kayıp ve terleme ile de sıvı kaybı gerçekleşir (139). Bu nedenle akut pankreatitte erken damar içi sıvı tedavisi başlanması en önemli unsurlardan biridir. Bu sayede üçüncü boşluğa sıvı kaybı, doku perfüzyonunda azalma telafi edilip inflamatuvar birçok yolağın yol açtığı pankreatik ve sistemik mikrodolaşım bozukluğu, dolayısıyla da pankreatik hücre ölümü, nekroz ve sepsis engellenmiş olur (80,139). Akut pankreatitli hastalarda resüsitasyon ve erken agresif tedavide laktatlı Ringer solüsyonu normal salin solüsyonuna tercih edilir. Laktatlı Ringer solüsyonu pH açısından daha dengeli olup, kullanımının daha iyi elektrolit dengesine ve daha iyi klinik sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (139,140). Sıvı desteğinde hedefler; kalp hızını <120/dakikanın altında tutmak, kateter ile ölçülen idrar çıkışını >0.5-1 ml/kilogram/saat üstünde tutmak, ortalama arteriyel basıncı 65-85 mmHg seviyesinde tutmak, hematokrit seviyesini %35-44 seviyesinde tutmak ve kan üre azotu (BUN) düzeyini 24 saat içinde düşürmek olmalıdır (127). Hematokritte düşüş sağlayan ve/veya artmış böbrek perfüzyonu ile BUN'da düşüş sağlayan tedavinin azalmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (141,142). İlk 24-48 saatte orta düzeyde damar içi sıvı takviyesi, agresif sıvı takviyesi kadar etkili olup yüklenme bulgularına daha az neden olmaktadır. Hipovolemik bulguları olmayan hastalarda 1.5 ml/kg/saat sıvı takviyesi önerilmektedir. Hipovolemik bulguları olan hastalarda ise 10 ml/kg bolus sıvı takviyesi gerekliliği mevcut olup bu hastalar genellikle ilk 24 saat içerisinde 3-4 litre sıvı takviyesi ihtiyacı gösterir. Yukarıda sayılan parametreler ile birlikte hastanın sıvı tedavisine devam ihtiyacı belirlenmelidir (139).

Karın ağrısı akut pankreatitte çoğu hastada oldukça şiddetli olabilir, bu nedenle güçlü opiyat ağrı kesiciler başka ağrı kesici ihtiyacı hissettirmeden ağrı palyasyonunda fayda sağlayabilir. Analjezi merdiveni daha az şiddetli ağrılarda uygulanabilir fakat önceliğin erken dönemde ağrı palyasyonu sağlamak olduğu unutulmamalıdır (80,143).

Eski pratik uygulamalarda karın ağrısı en düşük seviyelere gelip, serum amilaz ve lipazı azalma eğilimine geçene kadar ağızdan beslenmeye başlanmamaktaydı. Ama artık ağızdan beslenmenin bağırsak mukozasının bütünlüğünü koruduğu, bakterilerin bağırsak lümeninden inflame/nekroze pankreas

dokusuna translokasyonunu engellediği, böylece enfekte pankreas nekrozu gibi ciddi komplikasyonların gelişim riskini azalttığı saptanmıştır (139,144). Hafif akut pankreatit vakalarında direkt olarak düşük yağ içerikli katı diyetle beslenmeye başlanabilecek olup, eski yaklaşımdaki sıvı diyetten başlanıp kademeli olarak değişen diyet terkedilmiştir. Ağızdan beslenme sağlanırken hastada ileus bulguları olmamasına, bulantı ve kusma olmamasına dikkat edilmelidir. Ağızdan beslenmeyi tolere edemeyen orta şiddetli ve şiddetli pankreatit vakalarında da beslenme nazogastrik yol ile sağlanmalı, aspirasyon riski nedeniyle hasta pozisyonuna dikkat edilmelidir. Damardan nütrisyonel beslenme enteral beslenmenin kontrendike olduğu durumlar dışında düşünülmemelidir (139).

Enfeksiyöz komplikasyonlar akut pankreatit hastalarında morbidite ve mortalitenin temel nedenidir. Kolanjit, üriner sistem enfeksiyonları, enfekte psödokist, sıvı koleksiyonları ve enfekte pankreas nekrozu bu komplikasyonlardan bazılarıdır. Akut pankreatit seyrinde erken dönemde gelişen SIRS klinik özellikleri nedeniyle sepsis ile ayıramayabilir. Bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde enfeksiyon kaynağı bulunana kadar antibiyotik verilmez. Fakat enfeksiyon kanıtı bulunamaz ve alınan kültürler negatif gelirse antibiyotik kesilmelidir. Yapılan son çalışmalarda steril nekrozda dahi profilaktik antibiyotik kullanımının gerekli olmadığı belirtilmiştir. Enfekte nekrozu olan hastalar eğer stabil ise nekrozektomi öncesi antibiyotik kullanımının denenmesi önerilmektedir, böylece inflamasyon daha stabil hale gelir ve farklı tedavi seçenekleri değerlendirilebilir (139). Bu tür komplike durumlarda seçilecek tedavi, etken belirlenene kadar karın içi mikroorganizmalara etkili olacak şekilde gram negatif etkinliği olan geniş etkili antibiyotikler olmalıdır (80).

Bunun dışında kalan diğer tedaviler daha çok hastalığın nedenine ya da komplikasyonlarına yönelik olup endoskopik tedaviler, ERCP, drenaj işlemleri, nekrozektomi ve kolesistektomi gibi cerrahi girişimler, sebep olan metabolik nedeni düzeltmeye yönelik girişimlerdir. Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit yönetiminden bir sonraki başlıkta bahsedilecektir.

## 2.5. HİPERTRİGLİSERİDEMİYE BAĞLI AKUT PANKREATİT

Hipertrigliseridemi, uluslararası sistemik bir çalışmaya göre tüm akut pankreatit nedenleri arasında %9 sıklıkta olup, safra taşı pankreatiti ve alkole bağlı pankreatitten sonra sıklıkta üçüncü sırada gelmektedir. Hipertrigliseridemisi olan hastalarda ise %14 sıklıkla akut pankreatit gelişimi görülmektedir (14). Hatta Çin’de yapılan geniş ölçekli bir kohort çalışmasında neden olarak %33 oranında bulunmuş olup safra taşı pankreatitinden sonra ikinci sıklıkta gösterilmiştir (145). Gebelikte ise bu oran %56 seviyesine kadar çıkabilir (146). Endokrinoloji dernekleri hipertrigliseridemiye birincil (genetik) ve ikincil (metabolik sendrom, diabetes mellitus, alkol, gebelik, ilaç ilişkili) nedenlere bağlı değerlendirmekte olup trigliserid seviyesine göre 150-499 mg/dl arasında hafif, 500-999 mg/dl arasında orta, 1000-1999 mg/dl arasında şiddetli, >2000 mg/dl üzerinde ise çok şiddetli hipertrigliseridemi olarak ayırmaktadır. 150 mg/dl altındaki açlık trigliserid değerleri ise normal olarak kabul edilmektedir (15). Akut pankreatit riski trigliserid düzeyleri 500 mg/dl’nin üzerine çıktığında progresif olarak artmaya başlar ve 1000 mg/dl üzerine çıktığında risk anlamlı derecede yükselir. Serum trigliserid düzeyi 1000 mg/dl üzerine çıktığında akut pankreatit gelişme riski %5 olup ağır alkol içenlerdeki riske benzer iken, bu düzey 2000 mg/dl üzerine çıktığında risk %10-20 seviyesine gelir (16).

Esas olarak trigliseridlerin kendisi toksik değildir. Hastalığı oluşturan esas mekanizma şilomikronlardan salınan trigliseridlerin pankreatik lipaz aracılığıyla parçalanması sonucu oluşan serbest yağ asitlerinin toksik aktivite göstermesidir. Bu durumda akut pankreatitin şiddeti hem pankreatitin kendinin neden olduğu inflamatuvar cevaba hem de trigliserid hidrolizine bağlı lipotoksik hasara bağlıdır (147).

Hipertrigliseridemiye, primer yani genetik nedenler ve sekonder nedenler yol açabilir. Fredrickson ve Lees tarafından önerilen sınıflamaya göre hiperlipidemiler 5 gruba ayrılır. Bunlardan akut pankreatit oluşumuyla ilgili olanlar ise tip 1 (şilomikron seviyesi yükselir), tip 4 (çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeyi yükselir) ve tip 5 (hem şilomikron hem VLDL düzeyi yükselir)’tir. Ailesel hiperlipidemi ve pankreatit birlikteliği olan çoğu erişkinde tip 4 ya da tip 5 defekti görülür. Tip 1 ve tip 5 ikincil neden olmaksızın kendiliğinden pankreatite neden olabilirken tip 4

neredeşye her zaman ikincil bir neden varlığında trigliserid yükselmesine neden olur. Sekonder nedenler ise alkol kullanımı, diabetes mellitus, gebelik, oral östrojen ve bazı ilaçların kullanımı, metabolik sendrom gibi nedenlerdir (148).

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tanısı daha önce de bahsedilmiş olan üç kriterden ikisinin varlığında konur. Diğer akut pankreatit sebepleriyle aynı tabloda karşımıza çıkar. Hikayede kendisinde ya da ailesinde ailesel hiperlipidemi varlığı, daha önce geçirilmiş pankreatit öyküsü, kontrolsüz diabetes mellitus, obezite, gebelik ve alkolizm gibi faktörler görülür. Klinik olarak ise diğer akut pankreatit yapan sebeplerde olduğu gibi genellikle sırta yayılan karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi durumlarla kendini gösterir. Ek olarak hipertrigliseridemiye bağlı kol, bacak, sırt ve kalça ekstansör yüzlerinde eruptif ksantomlar, karaciğerde yağlanmaya bağlı hepatosplenomegali ve özellikle serum trigliserid seviyeleri 4000 mg/dl üzerine çıktığında lipemia retinalis görülebilir (149-152).

Yüksek trigliserid seviyelerine bağlı plazma süt görünümünde olabilir. Klinik şüphe varlığında ağrı başlangıcından sonraki en geç 24 saat içinde eğer mümkünse açlık olacak şekilde serum trigliserid düzeyi ölçülmelidir. 500 mg/dl üzerindeki değerler yüksek şüphe varlığı ve başka neden gösterilememesi durumunda hipertrigliseridemiye bağlı pankreatiti düşündürürken, 1000 mg/dl üzerindeki değerler nedenin hipertrigliseridemi olduğu konusunda bize önemli derecede destek verir (16). Yüksek trigliserid seviyeleri (özellikle 500 mg/dl üzerine çıktığında) sodyum, glukoz, amilaz ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) rutin ölçümlerinin daha düşük görünmesine neden olabilir. Yüksek serum trigliserid seviyesi psödohiponatremiye yol açabilir. Ölçüm yöntemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle yanlış normal gelen amilaz düzeyleri seri sulandırma yapıldıktan sonra ölçülürse gerçek değerinde gösterilebilir (153,154).

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vakalarında diğer sebeplere bağlı akut pankreatitlerde olduğu gibi sıvı tedavisi, ağrı kontrolü gibi destekleyici tedaviler başlanmalı, komplikasyon varlığında komplikasyonlara yönelik tedaviler başlanmalı, fakat diğer sebeplerden farklı olarak dolaşımdaki trigliseritlerin atılımını hızlandırmak için ağızdan beslenme kesilmelidir (80).

Şiddetli olgularda terapötik lipid aferez (plazmaferez) önerilmiş olup organ yetmezliğinde kötüleşme ya da çoklu organ yetmezliği, sistemik inflamasyonda

şiddetlenme, ciddi hipokalsemi ve laktik asidoz gibi durumlarda kullanılmalıdır. VLDL içindeki trigliseritleri ve şilomikronları dolaşımdan temizlemeye yarar. Lipid aferez yerinde kullanıldığında trigliserid seviyelerini ve inflamatuvar sitokinleri anlamlı düzeyde düşürür. Tek seans yapılan lipid aferezin bile trigliserid düzeylerini %50-80 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Her seans sonrası trigliserid ölçümü yapılmalı, bu düzey 500 mg/dl altına inene kadar lipid aferez işlemine devam edilmelidir (152,155-157).

İnsülin tedavisi hipertrigliseridemiye düzeltmek için kullanılan bir diğer tedavidir. İnsülin tedavisi ile adipositlerden stres ilişkili yağ asidi salınımı azalır, insülin duyarlı hücrelerde yağ asit metabolizması uyarılır, periferik lipoprotein lipaz aktive edilerek şilomikronların parçalanmasını sağlar ve böylece trigliserid düzeyleri düşmüş olur. Ayrıca adipositlerdeki hormon duyarlı lipazı inhibe ederek depolanmış trigliseritlerden serbest yağ asidi salınımını düşürür. Trigliserid seviyelerini 2-3 gün içinde %50-75 arasında düşürür. İnsülin tedavisi devamlı damar içi infüzyon şeklinde verilmeli ve trigliserid seviyesi 500 mg/dl altına düşene kadar devam edilmelidir. İnsülin infüzyonu 0.1-0.3 ünite/kg/saat hızında verilmeli, saatlik kan şekeri takibi yapılmalı, hastanın kan şekeri 150-200 mg/dl seviyesine geldiğinde hipoglisemiden kaçınmak için insülin tedavisinin yanına %5 dekstrozu mayi başlanmalı, kan şekeri bu seviyelerde tutulacak şekilde doz ayarlanmalıdır. İnfüzyon sırasında 12 saatlik aralıklarla trigliserid ölçümü yapılmalıdır. Trigliserid seviyesi 500 mg/dl altına düştüğünde insülin infüzyonu durdurulabilir (152,155).

Heparinin infüzyon şeklinde uygulanması tartışmalı olup tek başına veya insülin infüzyonuyla birlikte uygulanabilir. Heparin, trigliserid seviyesini serbest yağ asitlerine dönüşümü gerçekleştiren lipoprotein lipaz seviyesini arttırarak düşürür. Trigliserid seviyesindeki bu düşüş geçicidir ve lipoprotein lipazın karaciğerde yıkımı, plazmada depolanmış lipoprotein lipaz miktarının tükenmesine neden olur. Buna bağlı olarak dolaşımdaki şilomikronları ve VLDL seviyesini arttırarak rebound trigliserid yükselmesine neden olur. Heparin ayrıca akut pankreatit sırasında pankreatik yatakta kanama riskini arttırır (155,158).

Hipertrigliserideminin uzun dönem tedavisinde ve akut pankreatit ataklarını önlemek için kilo verme, glisemik endeksi düşük karbonhidrat ve düşük yağ içerikli beslenme, alkol kısıtlaması, diabetes mellitus olan hastalarda düzenli glisemik

kontrol, trigliseridi yükseltecek ilaçlardan uzak durma ve farmakolojik tedavi önemlidir. Ayrıca hasta hastanede yatıyor bile olsa trigliserid seviyesi 500 mg/dl'nin altına düşüp insülin infüzyonu durdurulduğunda oral farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Uzun dönem tedavide trigliserid düzeyi hedef değeri 500 mg/dl altında olup 200 mg/dl altında tutulması ise ideal hedeftir. Fibratlar hipertrigliseridemi tedavisinde birinci sırada tercih edilecek ajanlardır. Bu ilaçların kullanımı sırasında miyopati, safra taşı oluşumu, kreatinin yükselmesi gibi yan etkiler olabilir. Statinler hipertrigliseridemi tedavisinde tek başına tercih edilmemekte fakat dirençli yüksekliklerde fibratlarla eş zamanlı olarak kullanılmaktadırlar. İkinci basamak tercihler olan nikotinik asit ise olası yan etkilerinden dolayı fazla tercih edilmemektedir. Omega-3 yağ asitlerinin özellikle fibratlarla birlikte kullanıldığında trigliserid seviyesinin düşürülmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (16,152,155). Alipogen tiparvovec (lipoprotein lipaz eksikliğinde), mipomersen ve volanesorsen (antisense oligonükleotidler), evinacumab (monoklonal antikör), lomitapide (mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörü) ve pradigastat (diasilgliserol açıltransferaz-1 inhibitörü) gibi ilaçların tedavi etkinliği ve kullanımı için ciddi çalışmalar ise devam etmektedir (80).

## **2.6. SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII) VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP İNDEKSİ (SIRI)**

Mortalite ve hastalığın tekrarlama riskini değerlendirmek amacıyla inflamasyon ve immün yanıtı dayalı çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiştir. Çünkü geleneksel klinikopatolojik indekslerle bu riskleri tespit etmek oldukça güçtür. Buna rağmen bu geliştirilen indeksler hastanın inflamasyon ve immün durumunu tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) olarak tanımlanan yeni bir indeks geliştirilmiştir. Periferik kandan çalışılan platelet, nötrofil ve lenfosit sayıları ile ölçülmektedir. SII: Platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı oranıyla bulunur. İlk defa 2014 yılında yapılmış bir çalışmada hepatosellüler kanser hastalarında ameliyat sonrası prognozu belirlemek için tanımlanmıştır. Yüksek SII skorlarının kötü prognoz, hastalığın tekrarlama riskinde artış ve metastaz sıklığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (17). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda bu indeksin hepatosellüler kanser gibi özefageal skuamöz

hücreli kanser, gastrik kanserler, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolorektal kanserler ve pankreas kanserlerinde de prognostik değeri olabileceği gösterilmiştir (159). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada bu indeksin nörolojik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve kanserlerde de prognoz tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir (18). Liu ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada SII yüksek skorlarının akut pankreatitin şiddetli seyredebileceğini öngörmeye değerli olduğu öne çıkarılmıştır (18). Zhang ve arkadaşları tarafından şiddetli akut pankreatit nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek SII skorlarının artmış mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (19).

Sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI) ise 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından pankreas kanseri olan hastalarda kemoterapi sonrası sağkalım oranları tahmin etmek için geliştirilmiş olup her biri periferik kandan çalışılan nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı oranıyla bulunur (20). Daha öncesinde de SIRI ve SII gibi; nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi tam kandan çalışılmış olan parametreler birçok hastalıkta prognostik amaçlarla kullanılmıştır. Qi ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada SIRI yüksek skorunun sağkalım ve prognozu öngörmeye NLR ve LMR'ye göre daha başarılı olduğu görülmüştür (17,20). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda SIRI yüksek skorlarının glioma, meme kanseri, nazofarengeal karsinomlar, kolorektal kanserler ve mesane kanserleri gibi bazı kanserlerde prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir (160). Ayrıca SIRI yüksek skorlarının inme sonrası kötü prognozla ve hipertansiyon hastalarında kronik böbrek yetmezliği gelişme riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (160,161). Türkiye ve Vietnam kaynaklı yapılan iki ayrı çalışmada ise yüksek SIRI skorlarının akut pankreatitin şiddetli seyredeceğini öngörmeye değerli olabileceği gösterilmiştir (21,22).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA TASARIMI ve HASTA POPÜLASYONU

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik uygunluk onayı alındıktan sonra başlandı (23.11.2023 tarihli, 140 sayılı toplantı ve 2959 karar numaralı etik kurul). Bu çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde (iç hastalıkları servisi ve iç hastalıkları yoğun bakım üniteleri dahil olmak üzere) yatırılarak takip ve tedavisi yapılan hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tanısı olan hastalar dahil edildi. Akut pankreatit tanısı şu üç kriterin iki veya daha fazlasının pozitif olduğu vakalarda konuldu: 1) Pankreatit kliniğiyle uyumlu karın ağrısı, 2) Serum lipaz ve/veya amilaz seviyesinde normalin üst sınırının üç katından daha fazla olan yüksekliği ve 3) Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya transabdominal ultrasonografi ile gösterilen akut pankreatitin karakteristik bulgularının varlığı (9-13). 01 Ocak 2021-15 Kasım 2023 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde takip edilmiş 101 hasta bu çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altında olan, hipertrigliseridemiye bağlı olmayan akut pankreatiti saptanan, pankreas dışı nedenlerle amilaz ve/veya lipaz seviyeleri yüksek saptanan, gebe olan ve dosya verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışı tutuldu. Bunun dışında kalan, 18 yaş üstünde olan ve dosya verilerine tam olarak ulaşılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri, komorbid durumları, hastaların hastaneye ilk başvuru esnasında venöz kandan örneklem alınarak çalışılan hemogram ve biyokimyasal parametrelerle birlikte, koagülasyon ve kan gazı sonuçları çalışmada kullanıldı. Ayrıca hastaların görüntüleme sonuçları, uygulanan tedaviler, ilk başvuru sırasındaki Ranson skoru, SII ve SIRI skorları, hastaların servis ve yoğun bakım ünitesi olmak üzere toplam yatış süreleri, komplikasyon gelişip gelişmediği ve sonlanımları kaydedildi.

### **3.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ**

Bu çalışmadaki laboratuvar işlemleri Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmış olup mevcut veriler hastane veri tabanı olan Akgün sistemi üzerinden elde edildi. Hastalardan ilk başvuru anında olmak üzere hemogramda çalışılan; beyaz küre sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve monosit sayısı, biyokimyada çalışılan; trigliserid seviyesi, serum amilaz ve lipaz ölçümleri, C-reaktif protein (nefelometrik yöntem ile), prokalsitonin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), direkt ve indirekt bilirubin, üre, kreatinin, kalsiyum, sodyum, potasyum, albümin, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH) ve kan gazında çalışılan; pH, bikarbonat, laktat ve iyonize kalsiyum seviyeleri kayıt altına alındı. Hemogram değerleri ölçülürken Beckman Coulter DXH800 Hematology Analyzer cihazı kullanıldı. Biyokimya analizleri ise aynı şekilde Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı ve Cobas C 701 marka biyokimya otoanalizörü, Beckman Coulter AU5800 cihazı ve Abbott Aeroset biyokimya otoanalizörü ile ölçümler yapıldı.

### **3.3. SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII) ve SİSTEMİK İNFLAMATUAR CEVAP İNDEKSİ (SIRI) HESAPLANMASI**

Bu çalışmada SII ve SIRI hesaplanırken hastaların ilk başvurusu sırasındaki hemogramdan çalışılan nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı ve monosit sayısı kullanıldı. SII hesaplanırken platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı oranı kullanıldı (17). SIRI hesaplanırken ise nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı oranı kullanıldı (20).

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin istatistiksel olarak analiz edilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama, standart sapma, medyan, Interquartile Range (IQR) olarak özetlendi. Kategorik ifadeler karşılaştırılırken Ki-kare testi

kullanıldı. Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini tespit etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise ikili grup analizleri için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişki belirlenirken Spearman's rho korelasyon testi tercih edildi. Hastaların SII, SIRI ve trigliserid değerlerinin yoğun bakım ünitesin yatış ve lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmedeki etkisini değerlendirmek için Receiver Operating Characteristic (ROC) uygulandı. ROC analizi ile birlikte her bir değişken için eşik değer belirlendi ve bu seviyelerdeki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  tespit edildi.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uyan hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle iç hastalıkları kliniğinde takip edilmiş 101 adet hasta dahil edildi. Bu hastaların 40'ı (%39,6) kadın iken, 61'i (%60,4) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması  $40,88 \pm 10,6$  yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastalar komorbiditelerine göre incelendiğinde, 37'sinde (%36,6) diabetes mellitus (DM), 36'sında (%35,6) hiperlipidemi, 20'sinde (%19,8) hipertansiyon, 5'inde (%5) koroner arter hastalığı mevcut idi (Tablo 4).

**Tablo 4. Hastaların demografik verileri ve klinik özelliklerinin incelenmesi**

Hasta Özellikleri		Sayı (n=101)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	40	39,6
	Erkek	61	60,4
Hipertansiyon	Var	20	19,8
	Yok	81	80,2
Diabetes Mellitus	Var	37	36,6
	Yok	64	63,4
Hiperlipidemi	Var	36	35,6
	Yok	65	64,4
Koroner Arter Hastalığı	Var	5	5
	Yok	96	95
			<b>Ort±SS</b>
Yaş (yıl)			40,88±10,6

*Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: Hasta sayısı*

Çalışmaya alınan hastalar ilk başvuru anındaki Ranson skoru hesaplamasına göre incelendiğinde bu skor, hastaların 33'ünde (%32,7) 0 puan, 44'ünde (%43,6) 1 puan, 16'sında (%15,8) 2 puan ve 8'inde (%7,9) 3 puan olarak saptandı. Hastaların 12'sine (%11,9) lipid aferez tedavisi uygulandığı, hastaların tümüne (n:101, %100) fenofibrat tedavisi verildiği, 99'una (%98) insülin tedavisi uygulandığı, 81'ine (%80,2) antibiyotik tedavisi verildiği saptandı. Yine tüm hastaların (n:101, %100) omega-3 yağ asidi tedavisi aldığı saptandı (Tablo 5).

**Tablo 5. Uygulanan tedaviler ve ilk başvuru anındaki Ranson skoru incelenmesi**

Değişkenler		Sayı (n=101)	Yüzde (%)
Başvuru Ranson Skoru	0	33	32,7
	1	44	43,6
	2	16	15,8
	3	8	7,9
<b>Tedaviler</b>			
Lipid Aferez	Uygulandı	12	11,9
	Uygulanmadı	89	88,1
Fenofibrat	Uygulandı	101	100
	Uygulanmadı	0	0
İnsülin Tedavisi	Uygulandı	99	98
	Uygulanmadı	2	2
Antibiyotik	Uygulandı	81	80,2
	Uygulanmadı	20	19,8
Omega-3 Yağ Asidi	Uygulandı	101	100
	Uygulanmadı	0	0

n: Hasta sayısı

Çalışmamızdaki hastaların, hastanede toplam yatış süresi ortalaması  $7,6 \pm 5,2$  gün olarak tespit edildi. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ortalaması  $2,2 \pm 4,1$  gün iken, servis yatış süresi ortalaması  $5,4 \pm 3,3$  gün tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ünün (%32,7) yoğun bakım ünitesine yatışının yapıldığı saptandı. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle takip edilen bu hastalarda gelişen en sık gelişen komplikasyon pankreatik kist olup hastaların 4'ünde (%4) görüldü. Hastaların 3'ünde (%3) plevral efüzyon, 3'ünde (%3) batında asit, 2'sinde (%2) sepsis, 2'sinde (%2) akut böbrek hasarı, 2'sinde (%2) nekrotizan pankreatit, 1'inde (%1) çoklu organ yetmezliği ve 1'inde (%1) pankreatik sıvı koleksiyonu komplikasyon olarak tespit edildi. Bu 101 hastanın 99'u (%98) iyileşerek taburcu olurken, 2 hastanın (%2) takibi ise mortal sonlandı (Tablo 6).

**Tablo 6. Yatış süresi, komplikasyonlar ve prognoz incelemesi**

Değişkenler		Sayı (n=101)	Yüzde (%)
Yoğun Bakım Ünitesi Yatışı	Var	33	32,7
	Yok	68	67,3
Sepsis	Var	2	2
	Yok	99	98
Akut Böbrek Hasarı	Var	2	2
	Yok	99	98
Pankreatik Kist	Var	4	4
	Yok	97	96
Batında Asit	Var	3	3
	Yok	98	97
Plevral Efüzyon	Var	3	3
	Yok	98	97
Çoklu Organ Yetmezliği	Var	1	1
	Yok	100	99
Nekrotizan Pankreatit	Var	2	2
	Yok	99	98
Peripankreatik Sıvı Koleksiyonu	Var	1	1
	Yok	100	99
Mortalite	Var	2	2
	Yok	99	98
<b>Yatış Süreleri (gün)</b>			<b>Ort±SS</b>
Toplam Yatış Süresi (gün)			7,6±5,2
Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Süresi (gün)			2,2±4,1
Servis Yatış Süresi (gün)			5,4±3,3

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: Hasta sayısı

Çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatışı olmayan gruptaki 68 hasta ile yoğun bakım ünitesine yatışı olan gruptaki 33 hasta bazı parametreler yönünden karşılaştırıldı. Yoğun bakım ünitesine yatışı olan hastaların SII skorlarının median (IQR) değeri 1865,5 (3011) iken yoğun bakım ünitesine yatışı olmayan hastaların SII skorlarının median (IQR) değeri 1349,7 (1572,5) tespit edildi ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,015$ ). Yoğun bakım ünitesine yatışı olan hastaların SIRI skorlarının median (IQR) değeri 6,8 (16,1) iken yoğun bakım ünitesine yatışı olmayan hastaların SIRI skorlarının median (IQR) değeri 3,9 (8,0) tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,095$ ). Yoğun bakım ünitesine yatışı olan hastaların lenfosit düzeylerinin ( $10^3/\mu\text{L}$ ) median

(IQR) değeri 1,3 (0,8) iken yoğun bakım ünitesine yatışı olmayan hastaların lenfosit düzeylerinin ( $10^3/\mu\text{L}$ ) median (IQR) değeri 1,8 (1,5) tespit edildi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,024$ ). Yoğun bakım ünitesine yatışı olan grup ile yoğun bakım ünitesine yatışı olmayan grup karşılaştırıldığında lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, trigliserid, LDL, HDL, albümin, sodyum, potasyum, kreatinin düzeylerinin median (IQR) değeri göz önünde bulunduruldu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için sırasıyla  $p=0,646$ ,  $p=0,319$ ,  $p=0,782$ ,  $p=0,070$ ,  $p=0,373$ ,  $p=0,896$ ,  $p=0,879$ ,  $p=0,763$ ,  $p=0,573$ ,  $p=0,587$  ve  $p=0,421$ ). Yoğun bakım ünitesine yatışı olan grupta yaş ortalaması  $42,2\pm 12,4$  yıl iken yoğun bakım ünitesine yatışı olmayan grupta yaş ortalaması  $40,2\pm 9,7$  yıl tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,899$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Yoğun bakım ünitesi yatışı olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıklar**

Değişkenler	Yoğun Bakım Ünitesine Yatmayan Grup (n=68), median (IQR)	Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Grup (n=33), median (IQR)	p değeri
Trigliserid (mg/dl)	2176 (2362)	2803 (1995)	0,373
LDL (mg/dl)	72,5 (78)	79 (67)	0,896
HDL (mg/dl)	86,8 (86)	89,4 (102)	0,879
Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	12,5 (6,5)	12,3 (5,3)	0,646
Nötrofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	9,6 (6,3)	9,8 (5,4)	0,319
Monosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,7 (0,5)	0,7 (2,0)	0,782
Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1,8 (1,5)	1,3 (0,8)	0,024
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	248,0 (92,0)	292,0 (96,0)	0,070
Albümin (g/L)	3,9 (0,7)	3,9 (1,1)	0,763
Sodyum (mmol/L)	135,0 (4,5)	135,0 (7,5)	0,573
Potasyum (mmol/L)	4,0 (0,6)	4,0 (0,7)	0,587
Kreatinin (mg/dl)	0,6 (0,3)	0,6 (0,4)	0,421
SII	1349,7 (1572,5)	1865,5 (3011,0)	0,015
SIRI	3,9 (8,0)	6,8 (16,1)	0,095
	<b>Yoğun Bakım Ünitesine Yatmayan Grup (n=68)</b>	<b>Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Grup (n=33)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl), Ort $\pm$ SS	40,2 $\pm$ 9,7	42,2 $\pm$ 12,4	0,899

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: Hasta sayısı, IQR: Çeyrekler arası aralık, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi

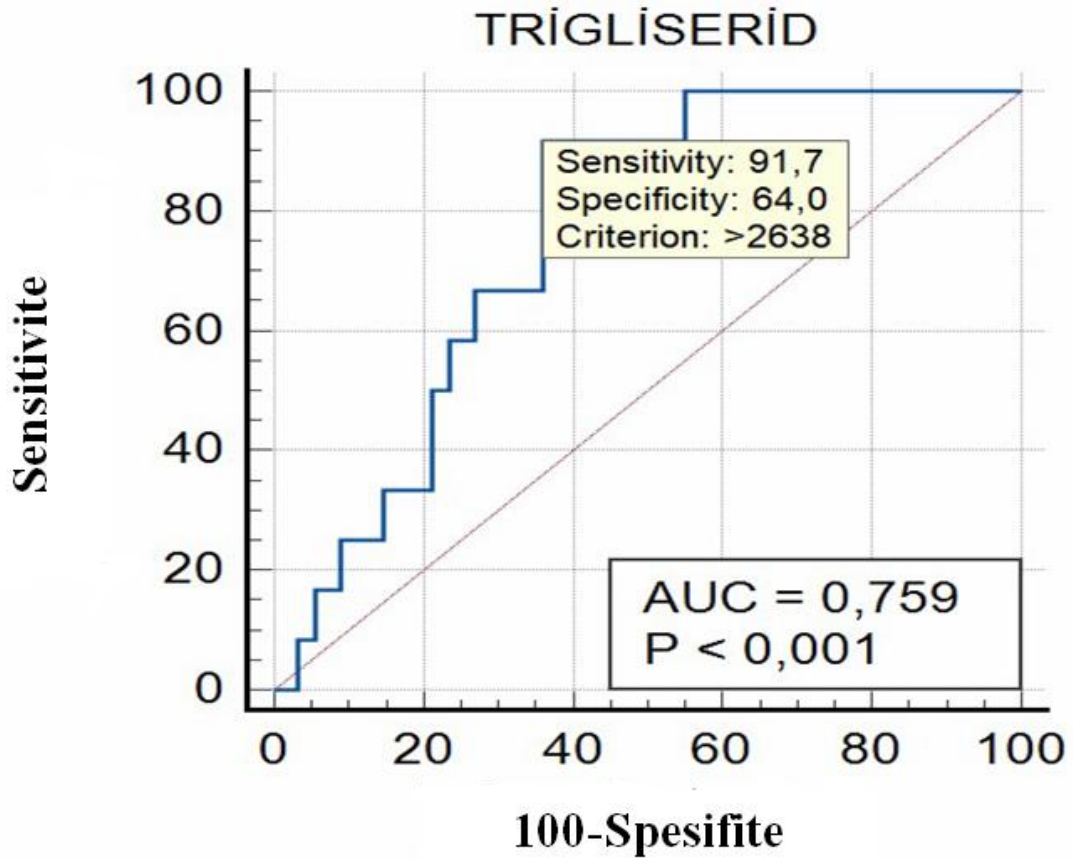
Çalışmamızdaki lipid aferez uygulanan 12 hasta ve lipid aferez uygulanmayan 89 hasta bazı parametreler yönünde karşılaştırıldı. Lipid aferez uygulanan hastalarda trigliserid düzeylerinin (mg/dl) median (IQR) değeri 3426 (1949) saptanır iken lipid aferez uygulanmayan hastalardaki trigliserid düzeylerinin (mg/dl) median (IQR) değeri ise 2562,7 (2090) saptandı ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p=0,004$ ). Lipid aferez uygulanan hastalarda yaş ortalaması  $35,6\pm 7,4$  yıl iken lipid aferez uygulanmayan hastalardaki yaş ortalaması  $41,5\pm 10,9$  yıl tespit edildi ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak zayıf anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,048$ ). Lipid aferez uygulanan grup ve lipid aferez uygulanmayan grup karşılaştırıldığında SII, SIRI, LDL, HDL, albümin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit düzeylerinin median (IQR) değeri hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (her biri için sırasıyla  $p=0,223$ ,  $p=0,515$ ,  $p=0,614$ ,  $p=0,686$ ,  $p=0,954$ ,  $p=0,625$ ,  $p=0,625$ ,  $p=0,350$ ,  $p=0,114$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Lipid aferez tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasındaki farklılıklar**

Değişkenler	Lipid Aferez Uygulanmayan Grup (n=89), median (IQR)	Lipid Aferez Uygulanan Grup (n=12), median (IQR)	p değeri
Trigliserid (mg/dl)	2562,7 (2090)	3426 (1949)	0,004
LDL (mg/dl)	74,0 (77)	81,0 (85)	0,614
HDL (mg/dl)	62,0 (82)	85,0 (106)	0,686
Albümin (g/l)	3,9 (0,7)	3,8 (1,3)	0,954
Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	12,2 (5,8)	13,8 (10,5)	0,625
Nötrofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	9,6 (6,0)	10,1 (4,5)	0,625
Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1,6 (1,3)	1,0 (1,2)	0,350
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	255,0 (84,4)	293,5 (73,9)	0,114
SII	1376,3 (1633)	1806,2 (1280,0)	0,223
SIRI	4,6 (9,3)	4,1 (16,9)	0,515
	Lipid Aferez Uygulanmayan Grup (n=89)	Lipid Aferez Uygulanmayan Grup (n=12)	p değeri
Yaş (yıl), Ort $\pm$ SS	41,5 $\pm$ 10,9	35,6 $\pm$ 7,4	0,048

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: Hasta sayısı, IQR: Çeyrekler arası aralık, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi

Hastaların ilk başvuru anındaki trigliserid düzeyinin lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmedeki önemi için yapılan receiver operating characteristic (ROC) analizinde eğri altında kalan alan 0,759 tespit edildi. Yapılan bu analize göre trigliserid için eşik değeri 2638 mg/dl alındığında bu düzey, %91,7 duyarlılık ve %64,0 özgüllük ile lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörüyor olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 1).



Şekil 1. Trigliserid değerinin lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmedeki etkinliği

SII skoru ile toplam yatış süresi arasındaki korelasyon katsayısı 0,345 olup ikisi arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p<0,001$ ). SIRI skoru ile toplam yatış süresi arasındaki korelasyon katsayısı ise 0,212 olup bu ikisi arasında da anlamlı korelasyon tespit edildi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,033$ ). SII skoru ile yoğun bakım ünitesi yatış süresi arasındaki korelasyon katsayısı 0,003 saptanmış iken SIRI skoru ile yoğun bakım yatış süresi arasındaki korelasyon katsayısı 0,188 saptandı ve hem SII

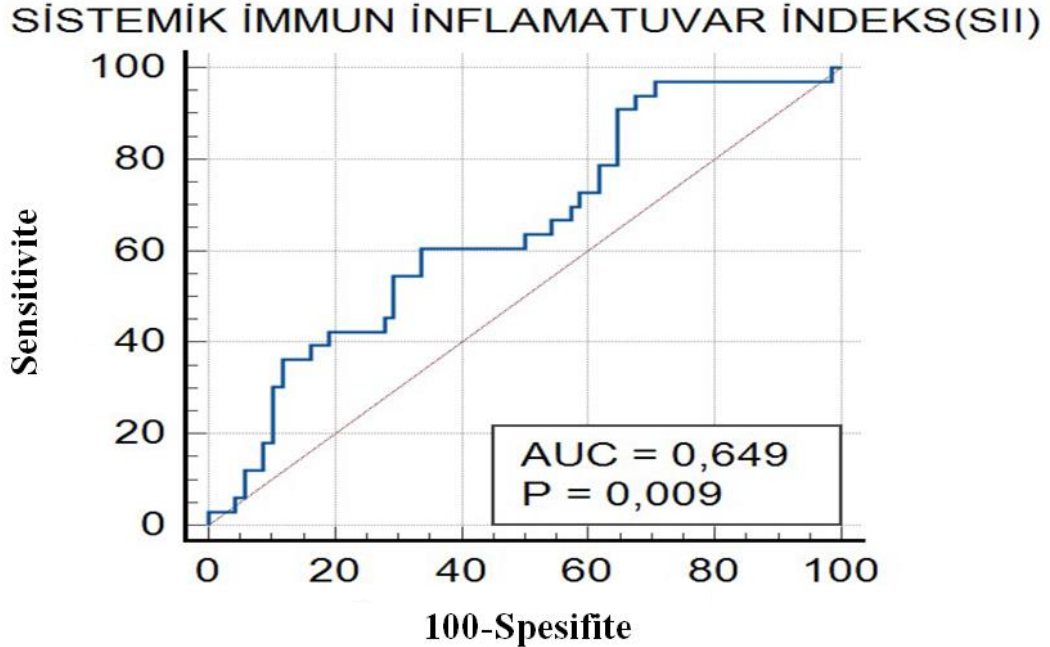
skoru hem de SIRI skoru ile yoğun bakım yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0,291$ ,  $p=0,059$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Korelasyon tablosu**

Değişkenler		SII	SIRI
Yoğun Bakım Ünitesi	Correlation coefficient	0,003	0,188
	P value	0,291	0,059
Toplam Yatış Süresi	Correlation coefficient	0,345	0,212
	P value	<0,001	0,033

*SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: Sistemik inflamatuvar cevap indeksi*

Hastaların ilk başvuru anında hesaplanmış olan SII skorunun yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmeye etkinliğini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,649 bulundu. SII skorunun yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmeye güçlü bir tahmin edici olduğu istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,009$ ) (Şekil 2).



**Şekil 2. SII düzeyinin yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmedeki etkinliği**

Başvuru anındaki SII düzeyi 1015 olarak alındığında %90,9 duyarlılık (%95 güven aralığı: 75,7-98,1), %32,3 özgüllük (%95 güven aralığı: 21,5-44,8), %88

negatif prediktif değer (%95 güven aralığı: 70,3-95,8) ve %39,5 pozitif prediktif değer (%95 güven aralığı: 34,9-44,3) ile hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı tahmin edildi. Başvuru anındaki SII düzeyi 1554 olarak alındığında ise %60,6 duyarlılık (%95 güven aralığı: 42,1-77,1), %66,1 özgüllük (%95 güven aralığı: 53,7-77,2), %77,6 negatif prediktif değer (%95 güven aralığı: 68,7-84,5) ve %46,5 pozitif prediktif değer (%95 güven aralığı: 36,1-57,2) ile hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı tahmin edildi. Başvuru anındaki SII düzeyi 2430 olarak alındığında ise %39,3 duyarlılık (%95 güven aralığı: 22,9-57,9), %80,8 özgüllük (%95 güven aralığı: 69,5-89,4), %73,3 negatif prediktif değer (%95 güven aralığı: 67,1-78,8) ve %50,0 pozitif prediktif değer (%95 güven aralığı: 34,4-65,6) ile hastaların yoğun bakım ünitesine yatışı tahmin edildi (Tablo 10).

**Tablo 10. SII düzeyi ve yoğun bakım nitesi yatışı arasındaki ilişki**

<b>SII Düzeyi</b>	<b>Sensitivite (95% CI)</b>	<b>Spesifite (95% CI)</b>	<b>NPV (95% CI)</b>	<b>PPV (95% CI)</b>
1015	90,9 (75,7-98,1)	32,3 (21,5-44,8)	88,0 (70,3-95,8)	39,5 (34,9-44,3)
1554	60,6 (42,1-77,1)	66,1 (53,7-77,2)	77,6 (68,7-84,5)	46,5 (36,1-57,2)
2430	39,3 (22,9-57,9)	80,8 (69,5-89,4)	73,3 (67,1-78,8)	50,0 (34,4-65,6)

*CI: Güven aralığı, NPV: Negatif prediktif değer, PPV: Pozitif prediktif değer, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi*

## 5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas bezinde çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ani hasar, ardından gelişen inflamatuvar yanıt ve hastalığa bağlı gelişen çeşitli komplikasyonlarla karakterize klinik bir durumdur (1). Akut pankreatit karakteristik bir inflamatuvar hastalık olup, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet gibi kan hücreleri bu hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, Carr ve arkadaşları tarafından yapılan uluslararası sistemik bir çalışmaya göre tüm akut pankreatit vakaları arasında %9 sıklık ile görülmekte olup safra taşı pankreatiti ve alkole bağlı pankreatitten sonra üçüncü sırada gelmektedir (14).

Çalışmamız hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle takip edilmiş olan hastaların, hastaneye ilk başvuru anındaki SII ve SIRI skorlarının; yoğun bakım ünitesi, servis, toplam yatış süreleri ve bu birimlere yatış gerekliliği, ayrıca hipertrigliserideminin şiddetinin tedavi gereksinimlerini öngörmedeki rolleri üzerine odaklanmıştır. Literatürde araştırdığımız kadarıyla hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit ile SII ve SIRI skorları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

SII, Hu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir kohort çalışmasında hepatoselüler kanser nedeniyle takip edilen hastalarda, ameliyat sonrası prognozu tespit etmek için geliştirilmiş ve daha sonra birçok hastalıkta prognozu öngörmek için kullanılmış bir indekstir. Hu ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada ameliyat öncesi saptanan yüksek SII skorlarının (bu çalışma için  $SII \geq 330$ ) tümör tekrarlama riskinde artış, düşük sağkalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, akut pankreatit ile takipli hastalarda yüksek SII skorlarının (bu çalışmada  $SII \geq 2207,53$ ) şiddetli akut pankreatit gelişeceğini öngörmeye nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranına (PLR) üstün olduğu ve şiddetli akut pankreatit gelişeceğini öngörmeye değerli olduğu gösterilmiştir (18). Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında ise yoğun bakım ünitesinde yatan akut pankreatitli hastalarda yüksek SII skorlarının (bu çalışma için  $SII \geq 104,2$ ) artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve potansiyel bir prognostik indeks olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (19). Daha sonrasında Biyik ve arkadaşları tarafından

yapılan retrospektif bir çalışmada ise yüksek SII skorlarının (bu çalışma için  $SII \geq 1428,43$ ) akut pankreatit nedeniyle takip edilen hastalarda şiddetli pankreatit gelişeceğini öngörmeye, ayrıca hastalarda akut pankreatit ilişkili komplikasyon gelişeceğini tahmin etmede önemi olduğu gösterilmiştir (162). Bizim çalışmamız hastaların ilk başvuru anındaki SII skorlarının yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacını öngörmeye bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, yoğun bakıma yatış ihtiyacını öngörmek için SII eşik değeri 1015 olarak alındığında %90,9 duyarlılık ve %32,3 özgüllük, eşik değeri 1554 olarak alındığında %60,6 duyarlılık ve %66,1 özgüllük, eşik değeri 2430 olarak alındığında ise %39,3 duyarlılık ve %80,8 özgüllük oranları tespit ettik. Klinisyenlerin klinik öngörüsünde her üç değeri de kullanabileceği görüşünde olmakla beraber sahip olduğu yüksek duyarlılık oranı nedeniyle eşik değeri olarak 1015'in tercih edilebileceği kanaatindeyiz. SII bu yönleriyle hangi hastaların yoğun bakım ünitesine yatırılması gerektiği konusunda klinisyenlere yardımcı olabilecek basit, hızlı hesaplanabilir ve kolay erişilebilir bir parametre olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda SII ile ilgili elde ettiğimiz diğer bir önemli bulgu ise bu indeksin hastane toplam yatış süresi ile anlamlı korelasyon gösterdiğidir. SII skorlarında görülen artışlar göz önünde bulundurulduğunda, hastaların yatış sürelerinin uzayabileceği öngörüsünde klinisyenlere yol gösterebilecek bir parametre olabileceğini söyleyebiliriz. SII skorunun lipid aferez tedavisinde tahmin edici bir özelliğe sahip olup olmadığını analiz ettiğimizde ise lipid aferez tedavisini öngörmeye etkisiz olduğunu tespit ettik. Lipid aferez öngörüsünde SII skorunun etkin olup olmadığını ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışma ve verilere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SIRI, 2016 yılında Qi ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, pankreas kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda gemsitabin bazlı kemoterapi sonrası sağ kalımı öngörmek için geliştirilmiş ve sonrasında başka hastalıklarda da prognostik amaçlı kullanılmış bir indekstir. Qi ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada yüksek SIRI skorları (bu çalışma için  $SIRI \geq 1,8$ ) kemoterapi sonrasında düşük sağ kalımla ilişkili bulunurken, düşük SIRI skorları olumlu klinik gidişle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada SIRI'nın prognostik değerinin nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR)

gibi prognostik indekslere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (20). 2024 yılında Zhang ve Cheng tarafından yapılan bir meta-analizde ise yüksek SIRS skorlarının meme kanserinde kötü prognostik gidişle ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise yüksek SIRS skorlarının, hipertansif hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişme riskinde yükseklikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (161). Akut pankreatit nedeniyle hastanede takip edilen hastaların dahil edildiği, Biyik ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise SIRS yüksek skorlarının (bu çalışmada  $SIRS \geq 3,72$ ) şiddetli akut pankreatit gelişeceğini öngörmeye ve akut pankreatite bağlı komplikasyon gelişeceğini tahmin etmeye değerli olduğu belirtilmiştir (162). Yıldız ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise acil servise başvurusu olup akut pankreatit saptanan hastalarda yüksek SIRS skorlarının (bu çalışma için  $SIRS \geq 4,83$ ), hastalarda şiddetli pankreatite gidişle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (21). Bu çalışmalar SIRS skoru ile hastalıkların klinik seyri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda ise SIRS'nın hastaların yoğun bakım ünitesi yatışını öngörmeye etkin bir parametre olup olmayacağı incelenmiş ve yoğun bakım ünitesi yatışını öngörmeye etkin bir parametre olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, toplam yatış süresi ile ilişkili korelasyonun zayıf saptanması da bu parametrenin hastane yatış sürelerini öngörmeye etkin bir rol oynayamayacağını göstermektedir. Yine bizim çalışmamız, SIRS skorunun hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmeye etkisiz olduğunu ortaya koymaktadır.

Carr ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistemik incelemede 8 farklı çalışmadaki lipid aferez yapılan toplam 137 hastanın trigliserid düzeyi ortalaması 3224 mg/dl olarak görülmüş ve bu hastaların tedaviden fayda gördüğü belirtilmiştir (14). Fakat bu veriler hastaların tedaviden gördüğü fayda üzerine incelenmiş olup lipid aferez ihtiyacı olmayan hasta grubuyla bir kıyaslama içermemektedir. Hastaların ilk başvurusu sırasındaki trigliserid düzeyinin bu hastalarda lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmeye etkinliğini değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,759 bulundu. Bu analiz sonucunda trigliserid eşik değeri 2638 mg/dl olarak kabul edildiğinde bu değerin %91,7 duyarlılık ve %64,0 özgüllük ile hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarında lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngördüğü bulundu. Literatür verileri incelendiğinde, trigliserid

düzeyine göre lipid aferez gerekliliğini ortaya koyan net bir kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler trigliserid düzeyinin, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatiti olan hasta grubunda lipid aferez tedavisini öngörmeye bağımsız ve etkin bir parametre olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak şunu da vurgulamak isteriz ki; bu bulgunun daha geniş hasta popülasyonu ile çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Carr ve arkadaşları tarafından hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit üzerine yapılan geniş ölçekli bir sistematik incelemede, çalışmaya alınan hastaların yaşlarının ortalaması  $42\pm 4$  yıl olarak gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da bu gruptaki hastaların yaşlarının ortalaması  $40,88\pm 10,6$  yıl tespit edilmiş olup Carr ve arkadaşlarının incelemesindeki yaş bulguları ile benzerlik gösterdiği tespit edildi. Xiao ve arkadaşları tarafından akut pankreatit üzerine yapılan geniş ölçekli bir meta-analizde tüm nedenlere bağlı akut pankreatit vakalarının görülmesinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel bir farklılık olmadığı saptanmıştır (163). Carr ve arkadaşları tarafından hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit üzerine yapılan geniş ölçekli bir sistematik incelemede ise erkek hastaların oranı %65 saptanırken kadın hastaların oranı %35 saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastanede takip edilen 101 hastanın 61'i (%60,4) erkek, 40'ı (39,6) kadın saptandı. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı Carr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki veriler ile benzer bulundu.

Shaka ve arkadaşları tarafından hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle yatırılmış hastalarda yapılmış bir retrospektif çalışmada, lipid aferez tedavisi alan grupta 1155 hastanın %68,8'inde DM, %46,3'ünde hipertansiyon, %6,9'unda koroner arter hastalığı, %6,1'inde kronik böbrek hastalığı komorbidite olarak saptanmıştır (164). Kandemir ve arkadaşlarının hipertrigliseridemiye bağlı lipid aferez uygulanmış 33 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ise hastaların %36,4'ünde hiperlipidemi komorbidite olarak saptanmıştır (165). Krauß ve arkadaşları tarafından hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve lipid aferez tedavisi uygulanmış 11 hastanın %36,4'ünde hiperlipidemi komorbidite olarak saptanmıştır (166). Bizim çalışmamızda ise hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle takip edilen 101 hastada komorbidite olarak %36,6'sında DM, %19,8'inde hipertansiyon,

%5'inde koroner arter hastalığı ve %35,6'sında hiperlipidemi tespit edildi. Çalışmamızda komorbidite olarak hiperlipidemiye ve koroner arter hastalığına sahip hastaların oranı literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Komorbidite olarak DM ve hipertansiyona sahip hastalardaki literatüre göre daha düşük oranların ise mevcut diğer çalışmaların aksine çalışmamızda her hastanın lipid aferez tedavisi gerekliliğiyle karşılaşmaması ile ilgili olabileceği görüşünderiz. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte artmış komorbidite varlığının lipid aferez tedavisi ihtiyacı geliştirme ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği yönünde daha geniş hasta grupları ile yapılmış karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Iannuzzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistemik inceleme ve meta-analiz çalışmasında tüm nedenlere bağlı akut pankreatitin toplam mortalite oranı %1 olarak belirtilmiştir (4). Forsmark ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik incelemede bu oran %2, Banks ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %5, Szatmary ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik incelemede ise %1-5 olarak belirtilmiştir (8,13,80). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatırılmış 101 hastadan 2 hasta (%2) mortal sonlanmış olup bu oran literatürdeki akut pankreatitle ilişkili diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Fakat hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte mortaliteyle ilgili yapılmış çalışmalar oldukça yetersiz olup, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Shaka ve arkadaşları tarafından hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda yapılmış bir retrospektif çalışmada, lipid aferez tedavisi alan gruptaki 1155 hastanın %6,9'unda sepsis, %29'unda akut böbrek yetmezliği saptanmıştır (164). Dao ve arkadaşları tarafından akut pankreatit nedeniyle takip edilen 207 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların %35,8'inde plevral efüzyon, %38,7'sinde nekrozis, %3,9'unda pankreatik psödokist ve %86,5'inde peripankreatik sıvı koleksiyonu saptanmıştır (167). Fortson ve arkadaşları tarafından akut pankreatit nedeniyle takip edilen hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada ise hastaların %34'ünde peripankreatik sıvı koleksiyonu, %37'sinde pankreatik psödokist, %15 nekrozis tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitli 70 hasta incelendiğinde ise %54'ünde peripankreatik sıvı koleksiyonu,

%23'ünde pankreatik psödokist, %20'sinde plevral efüzyon ve %10'unda nekrozis saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda ise hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastanede takip edilen 101 hastanın %2'sinde sepsis, %2'sinde akut böbrek hasarı, %4'ünde pankreatik psödokist, %3'ünde batında asit, %3'ünde plevral efüzyon, %1'inde çoklu organ yetmezliği, %2'sinde nekrotizan pankreatit ve %1'inde peripankreatik sıvı koleksiyonu komplikasyon olarak saptandı. Çalışmamızdaki hastalardaki komplikasyon oranları literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük gözlenmiş olup bunun nedeni hastaların tedaviye erken ulaşması, erken hastane başvurusu gibi nedenler olabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Yaptığımız bu çalışma bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bunlardan ilki, çalışmamızın tek merkezli, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olmasıdır. Dosya verilerine tam olarak ulaşamayan hastalar ve dosya verilerinde eksiklik olan hastaların çalışma dışı tutulması hasta sayısı düşüklüğünün bir nedeni olabilir. Diğer önemli bir kısıtlılık ise çalışmamızın retrospektif bir çalışma şeklinde planlanmış olmasıdır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları yüksek SII skorlarının, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit nedeniyle hastanede takip edilen hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacını öngörmeye etkin şekilde kullanılacak bir parametre olduğunu göstermektedir. SII, tam kan incelemesi ile çalışılan parametrelerle hesaplanan, kolay ulaşılabilir, maliyeti düşük, hızlı sonuçlanan bir indekstir. Bu yönüyle klinisyenlerin hastalığın gidişatıyla ilgili bir öngörü edinmesi ve yoğun bakım ünitesine yatış kararına yol göstermesi açısından önemli klinik faydalar sağlayacaktır. Çalışmamızda bahsedilen bu sonuçların doğrulanabilmesi için geniş ölçekli hasta popülasyonlarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşüncesindeyiz.

Ayrıca çalışmamızdaki analizler hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarındaki trigliserid düzeylerinin, bu hastalarda lipid aferez tedavisi gerekliliğini öngörmeye değerli olduğunu göstermektedir. Yapılacak çok merkezli, geniş hasta popülasyonunun dahil edildiği, prospektif çalışmaların, elde ettiğimiz sonuçların doğrulanmasına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Reynolds JC, Martin JA, Ward PJ, Su GL, Whitcomb DC.** The Netter Collection of Medical Illustrations: Digestive System, Volume 9, Part III - Liver, Biliary Tract, and Pancreas, 3rd Edition. **2024**:133-154.
2. **Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS.** American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. **2013**; 108(9):1400-15.
3. **Petrov MS, Yadav D.** Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Vol. 16, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. *Nature Publishing Group*, **2019**:175-84.
4. **Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al.** Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. **2022**; 162(1):122-34.
5. **Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, et al.** A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas*, **2015**; 44(3):409-14.
6. **Biczo G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al.** Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. **2018**; 154(3):689-703.
7. **Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al.** Acute pancreatitis. *Lancet*, **2020**; 396(10252):726-34.
8. **Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM.** Acute Pancreatitis. Campion EW, editor. *New England Journal of Medicine*, **2016**; 375(20):1972-81.
9. **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.
10. **Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MGH, van Es WH, Gooszen HG, van Leeuwen MS.** Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*, **2007**; 28(5):371-83.

11. **Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al.** Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. **2004**; 126(3):715-23.
12. **Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al.** IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. **2002**; 2(6):565-73.
13. **Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al.** Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. **2006**; 101(10):2379-400.
14. **Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ.** Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology*. **2016**; 16(4):469-76.
15. **Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al.** Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. **2012**; 97(9):2969-89.
16. **Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D.** Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. **2014**; 48(3):195-203.
17. **Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al.** Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. **2014**; 20(23):6212-22.
18. **Liu X, Guan G, Cui X, Liu Y, Liu Y, Luo F.** Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Can Be an Early Indicator for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. **2021**; 14:9483-9.
19. **Zhang D, Wang T, Dong X, Sun L, Wu Q, Liu J, et al.** Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting the Prognosis of Critically Ill Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Gen Med*. **2021**; 14:4491-8.
20. **Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al.** A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. **2016**; 122(14):2158-67.
21. **Yildiz G, Selvi F, Bedel C, Zortuk O, Mutlucan UO.** Systemic inflammation response index and systemic immune-inflammation index are associated with severity of acute pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. **2023**; 20(3):44-8.

22. **Dao YHT, Huynh TM, Tran DT, Ho PT, Vo TD.** Clinical value of the Systemic Inflammatory Response Index for predicting acute pancreatitis severity in Vietnamese setting. *JGH Open.* **2024**; 8(6).
23. **Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ.** Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eleventh Edition. 11th ed. **2020**:842-852.
24. **Leppert BC, Kelly CR.** Netter's Integrated Review of Medicine, Chapter 68 *Pancreas Anatomy and Physiology Review.* **2020**:279-282.
25. **Hombach-Klonisch S, Klonisch T, Peeler J, Paulsen F, Waschke J.** Sobotta Clinical Atlas of Human Anatomy, One Volume, English, Chapter 6 Abdomen. **2019**:281-361.
26. **Go VLW, Case R, Argent B.** Pancreatic duct cell secretion: control and mechanisms of transport. In: *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease.* **1993**:301-50.
27. **Kumar V, Aster JC, Deyrup AT, Das A.** Robbins & Kumar Basic Pathology 11th Edition, Chapter 15 Pancreas. Elsevier; **2023**:572-581.
28. **Guyton AC, Hall JE, Hall ME.** Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology Fourteenth Edition. Fourteenth. Elsevier, **2021**:807-822.
29. **Domschke S, Domschke W, Rösch W, Konturek SJ, Sprügel W, Mitznegg P, et al.** Inhibition by somatostatin of secretin stimulated pancreatic secretion in man: A study with pure pancreatic juice. *Scand J Gastroenterol.* **1977**; 12(1):59-63.
30. **Hussen MS, Ibrahim AF, Tekle Y, Gebremariam S, Feto AD, Nida T, et al.** Aetiology, clinical profile, management and outcome of acute pancreatitis at public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a prospective observational study. *Annals of Medicine & Surgery.* **2024**; 86(5):2494-502.
31. **Mederos MA, Reber HA, Girgis MD.** Acute Pancreatitis A Review. *The Journal of the American Medical Association.* **2021**; 382-90.
32. **Van Den Berg FF, Boermeester MA.** Update on the management of acute pancreatitis. Vol. 29, *Current Opinion in Critical Care.* Lippincott Williams and Wilkins, **2023**:145-51.
33. **Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, Ansari D, Nilsson J, Persson U, et al.** Acute pancreatitis--costs for healthcare and loss of production. *Scand J Gastroenterol.* **2013**; 48(12):1459-65.

34. **Della Corte C, Faraci S, Majo F, Lucidi V, Fishman DS, Nobili V.** Pancreatic disorders in children: New clues on the horizon. *Dig Liver Dis.* **2018**; 50(9):886-93.
35. **Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG.** The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* **2017**; 17(2):155-65.
36. **Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A.** Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* **2004**; 2(9):831-7.
37. **Spanier BWM, Bruno MJ, Dijkgraaf MGW.** Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol.* **2013**; 19(20):3018-26.
38. **Hazra N, Gulliford M.** Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* **2014**; 64(622).
39. **Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al.** Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology,* **2015**; 149(7):1731-1741.
40. **Yadav D, Lowenfels AB.** The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* **2013**; 144(6):1252-61.
41. **Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG.** The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* **2017**; 17(2):155-65.
42. **Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al.** Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* **2016**; 1(1):45-55.
43. **Toyama MT, Lewis MPN, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA.** Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* **1996**; 31(219):20-3.
44. **Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C.** Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg.* **1990**; 77(11):1205-10.

45. **Prinz RA.** Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol.* **1991**; 9(1):31-8.
46. **Makhija R, Kingsnorth AN.** Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, **2002**; 9(4):401-10.
47. **Rinderknecht H.** Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol.* **1988**; 3(2-3):105-12.
48. **Kingsnorth A.** Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut.* **1997**; 40(1):1-4.
49. **Sweiry JH, Mann GE.** Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*, **1996**; 219(219):10-5.
50. **Uomo G, Molino D, Visconti M, Ragozzino A, Manes G, Rabitti PG.** The incidence of main pancreatic duct disruption in severe biliary pancreatitis. *Am J Surg*, **1998**; 176(1):49-52.
51. **Neoptolemos JP, London NJM, Carr-Locke DL.** Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*, **1993**; 80(1):94-9.
52. **Agarwal N.** Gastroenterologist CPT, 1993 undefined. Acute pancreatitis: a multisystem disease. europepmc.orgN Agarwal, CS Pitchumoni The Gastroenterologist, 1993•europepmc.org [Internet]. [cited 2024 Oct 8]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/8049885>
53. **Weber CK, Adler G.** From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*, **2001**; 1(4):356-62.
54. **Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, Dimagno EP.** Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* **1988**; 63(5):466-73.
55. **Zhu Y, Pan X, Zeng H, He W, Xia L, Liu P, et al.** A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas.* **2017**; 46(4):504-9.
56. **Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PMNYH, Breeders IAMJ, et al.** Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology.* **2005**; 41(4):738-46.

57. **Cohen ME.** Gallstone size and risk for pancreatitis. *Arch Intern Med.* **1998**; 158(5):543-4.
58. **Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML.** Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*, **1993**; 104(3):853-61.
59. **Opie EL, Meakins JC.** Data concerning the etiology and pathology of hemorrhagic necrosis of the pancreas (acute hemorrhagic pancreatitis). *J Exp Med.* **1909**; 11(4):561-78.
60. **Yadav D, Whitcomb DC.** The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **2010**; 7(3):131-45.
61. **Yadav D, Lowenfels AB.** Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*, **2006**; 33(4):323-30.
62. **Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB.** Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci.* **2001**; 46(11):2470-4.
63. **Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG.** The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* **2017**; 17(2):155-65.
64. **Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al.** Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2011**; 9(3):266-73.
65. **Apte MV, Pirola RC, Wilson JS.** Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, **2010**; 25(12):1816-26.
66. **Spanier BWM, Tuynman HARE, Van Der Hulst RWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ.** Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol*, **2011**; 106(12):2183-8.
67. **Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K.** Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, **2010**; 55(10):2977-81.
68. **Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB.** Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*, **2013**; 173(7):534-9.

69. **Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R.** Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med*, **2013**; 173(6):444-9.
70. **Bertilsson S, Kalaitzakis E.** Acute Pancreatitis and Use of Pancreatitis-Associated Drugs: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *Pancreas*, **2015**; 44(7):1096-104.
71. **Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al.** Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*, **2020**; 15(4).
72. **Teck KK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA.** Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**; 94(6):2115-8.
73. **Brandwein SL, Sigman KM.** Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci*, **1994**; 308(3):173-6.
74. **Mithöfer K, Fernández-Del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warsaw AL.** Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*, **1995**; 109(1):239-46.
75. **Bess M, Edis A, Jama J van H.** 1980 undefined. Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or a causal association? jamanetwork.com [Internet]. [cited 2024 Oct 14]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/368364>
76. **Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Joseph Elmunzer B, Kim KJ, Lennon AM, et al.** Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*, **2015**; 81(1):143-149.
77. **Njei B, McCarty TR, Muniraj T, Sharma P, Jamidar PA, Aslanian HR, et al.** Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis. *Endosc Int Open*. **2020**; 8(1):29-40.
78. **Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, et al.** History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *Kobe Journal of Medical Sciences*, **2017**; 63(1):1.
79. **Kamisawa T.** Clinical significance of the minor duodenal papilla and accessory pancreatic duct. *J Gastroenterol*, **2004**; 39(7):605-15.

80. **Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee Rajarshi, Halloran C, et al.** Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*, **2022**; 82:1251-76.
81. **Whitcomb DC.** Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*, **2013**; 144(6):1292-302.
82. **Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al.** Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet.* **2012**; 44(12):1349-54.
83. **Morgan DE.** Imaging of acute pancreatitis and its complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2008**; 6(10):1077-85.
84. **Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, et al.** A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **2012**; 107(4):612-9.
85. **Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al.** Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* **2012**; 256(6):875-80.
86. **Alfasser G, Rau BM, Klar E.** Scoring of human acute pancreatitis: state of the art. *Langenbecks Arch Surg.* **2013**; 398(6):789-97.
87. **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. *Arch Surg*, **1993**; 128(5):586-90.
88. **Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al.** An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2011**; 9(12):1098-103.
89. **Spanier BWM, Nio Y, Van Der Hulst RWM, Tuynman HARE, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ.** Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology.* **2010**; 10(2-3):222-8.
90. **Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, et al.** A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **2012**; 107(4):612-9.

91. **Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC.** Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. **1990**; 174(2):331-6.
92. **Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG.** Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: A previously under-appreciated entity. *J Am Coll Surg*. **1999**; 188(6):643-8.
93. **Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al.** Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis.” *Am J Gastroenterol*. **2009**; 104(3):710-5.
94. **Johnson CD, Abu-Hilal M.** Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. **2004**; 53(9):1340-4.
95. **Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW.** Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. **2006**; 93(6):738-44.
96. **Johnson CD, Abu-Hilal M.** Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. **2004**; 53(9):1340-4.
97. **Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ.** Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. **2002**; 89(3):298-302.
98. **Ranson JHC, Ch B.** Diagnostic Standards for Acute Pancreatitis. Vol. 21, *World J. Surg*. **1997**.
99. **Lankisch P, Banks P, Lankisch P, Pancreatitis PB.** 1998 undefined. Acute pancreatitis: diagnosis. SpringerPG Lankisch, PA Banks, PG Lankisch, PA BanksPancreatitis, 1998•Springer [Internet]. [cited 2024 Oct 26]; Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-80320-8\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-80320-8_9)
100. **Swaroop VS, Chari ST, Clain JE.** Severe acute pancreatitis. *JAMA*. **2004**; 291(23):2865-8.
101. **Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA.** The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. **2013**; 38(5):539-48.
102. **Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ.** Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. **2019**; 10:292-9.

103. **Mookadam F, Cikes M.** Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med.* **2005**; 353(13):1386-1386.
104. **Lee PJ, Papachristou GI.** New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **2019**; 16(8):479-96.
105. **Winslet M, Hall C, London NJM, Neoptolemos JP.** Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut.* **1992**; 33(7):982-6.
106. **Neoptolemos JP, London NJ.** Acute pancreatitis and normoamylasaemia. *Ann Surg.* **1990**; 212(5):648-9.
107. **Apple F, Benson P, Preese L, Eastep S, Bilodeau L, Heiler G.** Lipase and pancreatic amylase activities in tissues and in patients with hyperamylasaemia. *Am J Clin Pathol.* **1991**; 96(5):610-4.
108. **Thomson HJ, Obekpa PO, Smith AN, Brydon WG.** Diagnosis of acute pancreatitis: a proposed sequence of biochemical investigations. *Scand J Gastroenterol.* **1987**; 22(6):719-24.
109. **Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND, Shamma'a J, Anderson K.** Diagnostic assays in acute pancreatitis. A study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med.* **1985**; 102(5):576-80.
110. **Frank B, Gottlieb K.** Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* **1999**; 94(2):463-9.
111. **Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS.** A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **2002**; 97(6):1309-18.
112. **Huang QL, Qian ZX, Li H.** A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* **2010**; 57(102-103):1295-9.
113. **Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al.** Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* **1997**; 21(2):105-10.
114. **Tenner S, Dubner H, Steinberg W.** Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* **1994**.

115. **Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA.** Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **1998**; 93(11):2130-4.
116. **Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al.** Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol.* **1999**; 25(3):195-210.
117. **Bortoff GA, Chen MYM, Ott DJ, Wolfman NT, Routh WD.** Gallbladder stones: imaging and intervention. *Radiographics,* **2000**; 20(3):751-66.
118. **Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC.** Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg.* **1974**; 179(5):557-66.
119. **Balthazar EJ, Freeny PC, Van Sonnenberg E.** Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology.* **1994**; 193(2):297-306.
120. **Porter KK, Zaheer A, Kamel IR, Horowitz JM, Arif-Tiwari H, Bartel TB, et al.** ACR Appropriateness Criteria® Acute Pancreatitis. *J Am Coll Radiol.* **2019**; 16(11):316-30.
121. **Lankisch PG, Apte M, Banks PA.** Acute pancreatitis. *Lancet.* **2015**; 386(9988):85-96.
122. **Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Van Es HW, Banks PA, et al.** A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **2012**; 107(4):612-9.
123. **Fleszler F, FriedenberG F, Krevsky B, Friedel D, Braitman LE.** Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequently unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis. *Am J Med Sci,* **2003**; 325(5):251-5.
124. **Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al.** Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* **2004**; 126(3):715-23.
125. **Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon YK, Ahn HC, Kim YS, et al.** The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol.* **2005**; 100(5):1051-7.
126. **Štimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al.** The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **2007**; 102(5):997-1004.

127. **Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines.** IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. **2013**; 13(42).
128. **Tse F, Yuan Y.** Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2012**; 2012(5).
129. **Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, et al.** Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. **2012**; 142(7):1476-82.
130. **Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC.** Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. **1974**; 139(1):69-81.
131. **Ranson JHC.** The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg*. **1979**; 189(5):654-63.
132. **De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A.** Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. **1999**; 27(10):2272-83.
133. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA.** The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. **2008**; 57(12):1698-703.
134. **Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB.** The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2009**; 7(6):702-5.
135. **Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC.** Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. **1984**; 25(12):1340-6.
136. **Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. **1996**; 22(7):707-10.
137. **Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN.** Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology*. **2018**; 154(4):1103-39.

138. **Polyzogopoulou E, Bikas C, Danikas D, Koutras A, Kalfarentzos F, Gogos CA.** Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* **2004**; 49(1):150-4.
139. **Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, et al.** American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* **2024**; 119(3):419-37.
140. **Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al.** Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* **2018**; 378(9):829-39.
141. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA.** Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* **2009**; 137(1):129-35.
142. **Brown A, Orav J, Banks PA.** Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* **2000**; 20(4):367-72.
143. **Cai W, Liu F, Wen Y, Han C, Prasad M, Xia Q, et al.** Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Front Med (Lausanne).* **2021**; 8.
144. **Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV.** A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg.* **2006**; 23(5-6):336-45.
145. **Zhang R, Deng L, Jin T, Zhu P, Shi N, Jiang K, et al.** Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. *HPB (Oxford)*, **2019**; 21(9):1240-9.
146. **Yang AL, McNabb-Baltar J.** Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*, **2020**; 20(5):795-800.
147. **Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al.** Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*, **2011**; 3(107).
148. **Yadav D, Pitchumoni CS.** Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* **2003**; 36(1):54-62.

149. **Kumar J, Wierzbicki AS.** Images in clinical medicine. Lipemia retinalis. *N Engl J Med*, **2005**; 353(8):823.
150. **Nayak KR, Daly RG.** Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new-onset diabetes mellitus. *N Engl J Med*. **2004**; 350(12):1235-1235.
151. **Durrington P.** Dyslipidaemia. *Lancet*. **2003**; 362(9385):717-31.
152. **TEMD Obezite LMHÇG.** Hipertrigliceridemi Olgusuna Yaklaşım. In: TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. **2021**:131-7.
153. **Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ.** Suppression of Amylase Activity by Hypertriglyceridemia. *JAMA*. **1973**; 225(11):1331-4.
154. **Howard JM, Reed J.** Pseudohyponatremia in acute hyperlipemic pancreatitis. A potential pitfall in therapy. *Arch Surg*. **1985**; 120(9):1053-5.
155. **Yang AL, McNabb-Baltar J.** Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*. **2020**; 20(5):795-800.
156. **Yildirim Şimşir I, Soyaltın UE, Sarer Yürekli B, Erdoğan M, Çetinkalp Ş, Saygılı F, et al.** Therapeutic plasma exchange in hypertriglyceridemic patients. *Turk J Med Sci*. **2019**; 49(3):872-8.
157. **Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al.** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher*. **2013**; 28(3):145-284.
158. **Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, et al.** Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res*. **1994**; 35(2):229-38.
159. **Zhang K, Hua YQ, Wang D, Chen LY, Wu CJ, Chen Z, et al.** Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med*. **2019**; 17(1).
160. **Zhang S, Cheng T.** Prognostic and clinicopathological value of systemic inflammation response index (SIRI) in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Med*. **2024**; 56(1).

161. **Wang Y, Liao L, Guo Q, Liao Y, Lin X, Li H, et al.** The systemic inflammatory response index is associated with chronic kidney disease in patients with hypertension: data from the national health and nutrition examination study 1999-2018. *Ren Fail*, **2024**; 46(2):2396459.
162. **Biyik M, Biyik Z, Asil M, Keskin M.** Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis? *J Invest Surg.* **2022**; 35(8):1613-20.
163. **Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al.** Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* **2016**; 1(1):45-55.
164. **Shaka H, El-amir Z, Jamil A, Kwei-Nsoro R, Wani F, Dahiya DS, et al.** Plasmapheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, **2022**; 35(6):768-72.
165. **Kandemir A, Coşkun A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z, Ünübol M, Yaşa MH, et al.** Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: the 33 cases experience from a tertiary reference center in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* **2018**; 29(6):676-83.
166. **Krauß LU, Brosig AM, Schlosser S, Pavel V, Mehrl A, Gülow K, et al.** Therapeutic Plasma Exchange in ICU Patients with Acute Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis Improves Patient Outcomes. *Dig Dis.* **2023**; 41(4):647-55.
167. **Dao YHT, Huynh TM, Tran DT, Ho PT, Vo TD.** Clinical value of the Systemic Inflammatory Response Index for predicting acute pancreatitis severity in Vietnamese setting. *JGH Open*, **2024**; 8(6).
168. **Fortson MR, Freedman SN, Webster PD.** Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology.* **1995**; 2134-9.