



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**AKUT PANKREATİT İLE BAŞVURAN HASTALARDA
SERUM AMİLOİD A DÜZEYİNİN HASTALIK
CİDDİYETİ VE KOMPLİKASYONLARI
ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Kamil ENLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C.

SAĞLIK BAKANLIğI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**AKUT PANKREATİT İLE BAŞVURAN HASTALARDA
SERUM AMİLOİD A DÜZEYİNİN HASTALIK
CİDDİYETİ VE KOMPLİKASYONLARI
ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Kamil ENLİ

Doç. Dr. İhsan ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimi ile her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. İhsan ATEŞ' e, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Muhammed Fatih ACEHAN' a, tez sürecimde beraber çalıştığım; Dr. Meryem ASLAN, Dr. Çiğdem Bengü CANDOĞAN, Dr. Selim DEMİR, Dr. Büşra DÜGEROĞLU, Dr. Şifa KOÇ, Dr. Merve YALÇIN, Dr. Rafet Hikmet ULU, Dr. Merve ASLAN arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren her zaman yanımda olan annem Ayten ENLİ, babam Mehmet ENLİ, kardeşim Tarık ENLİ' ye, yol arkadaşım, meslektaşım sevgili eşim Dr. Şeymanur ALA ENLİ' ye ve evimin neşesi oğlum Mehmet Selim'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kamil ENLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT PANKREATİT	3
2.1.1. Akut Pankreatit Tanımı	3
2.1.2. Akut Pankreatit Etiyoloji ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2.1. Safra taşları.....	3
2.1.2.2. Alkol.....	4
2.1.2.3. Hipertrigliseridemi	4
2.1.2.4. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi.....	4
2.1.2.5. Genetik risk	4
2.1.2.6. İlaçlar.....	5
2.1.2.7. Pankreas kanalı yaralanması	5
2.1.2.8. Nadir sebepler	5
2.1.2.9. İdiyopatik	5
2.1.3. Akut Pankreatit Patogenezi	5
2.1.4. Akut Pankreatit Klinik Belirtiler ve Tanısı	9
2.1.4.1. Klinik belirtiler.....	9
2.1.4.2. Fizik muayene	10
2.1.4.3. Laboratuvar bulguları.....	10
2.1.4.4. Görüntüleme bulguları	11
2.1.4.5. Tanı.....	12
2.1.5. Ayırıcı Tanı	12
2.1.6. Klinik Seyir	13
2.1.7. Lokal Komplikasyonlar.....	13
2.1.8. Sistemik Komplikasyonlar	13

2.1.9. Organ Yetmezliği	14
2.2. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRILMASI.....	14
2.2.1. Klinik Prediktörler.....	14
2.2.2. Laboratuvar Prediktörleri	15
2.2.3. Radyolojik Prediktörler	16
2.3. SKORLAMA SİSTEMLERİ	16
2.4. AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ	18
2.4.1. Komplikasyonların Yönetimi	20
2.5. SERUM AMİLOİD A (SAA)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. HASTA SEÇİMİ	24
3.2. KLİNİK PARAMETRELER	24
3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ.....	25
3.4. ÇALIŞMA DİZAYNI	25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. GENEL DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	27
4.2. ÖNEMLİ KLİNİK TAKİP PARAMETRELERİ.....	29
4.3. PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN KLİNİK TAKİP PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	30
4.4. PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ	33
4.5. PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİNİN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI	34
4.6. İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN SERUM AMİLOİD A’NIN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI	35
4.7. SERUM AMİLOİD A İLE CRP, PROKALSİTONİN VE SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN EAA DEĞERLERİ VE ROC EĞRİLERİNİN İKİLİ KARŞILAŞTIRMALARI	35
4.8. SERUM AMİLOİD A İLE CRP VE PROKALSİTONİN İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN EAA DEĞERLERİ VE ROC EĞRİLERİNİN İKİLİ KARŞILAŞTIRMALARI	36
5. TARTIŞMA	38

6. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EAA	: Eğri Altındaki Alan
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GA	: Güven Aralığı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCT	: Prokalsitonin
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
SAA	: Serum Amiloid A
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
USG	: Ultrasonografi
WON	: Walled- Off Nekroz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Peripankreatik komplikasyon için parametrelerin tahmin yetenekleri	36
Şekil 2. İkincil sonlanım noktaları için SAA, CRP ve prokalsitonin için tahmin performansları, (a) ölüm, (b) ciddi hastalık, (c) nekroz gelişimi ve (d) uzamış yoğun bakım ihtiyacı için	37



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Genel demografik ve klinik özellikler.....	28
Tablo 2. Çalışma popülasyonuna ait laboratuvar bulgularının dağılımı	29
Tablo 3. Çalışma popülasyonuna ait önemli klinik takip parametreleri.....	30
Tablo 4. Peripankreatik komplikasyon için klinik takip parametrelerinin karşılaştırılmaları	31
Tablo 5. Peripankreatik komplikasyon ile ilişkili olabilecek parametrelerin karşılaştırılmaları	33
Tablo 6. Peripankreatik komplikasyon için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi.....	34
Tablo 7. Peripankreatik komplikasyon için bağımsız risk faktörlerinin uygun kesme değerlerindeki tahmin performansları	34
Tablo 8. SAA'nın uygun kesme değerinde* ikincil sonlanım noktaları için tahmin performansı.....	35
Tablo 9. SAA ile CRP, prokalsitonin ve skorlama sistemlerinin peripankreatik komplikasyon için EAA değerleri ve ROC eğrilerinin ikili karşılaştırmaları	35
Tablo 10. SAA ile CRP ve prokalsitonin ikincil sonlanım noktaları için EAA değerleri ve ROC eğrilerinin ikili karşılaştırmaları	36

ÖZET

Amaç: Akut pankreatit komplikasyonlarla ya da ölüm ile sonuçlanabilen gastroenterolojik bir acildir. Hastalık ciddiyeti ve komplikasyonları öngördürmede birçok laboratuvar bulguları ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Serum amiloid a ise enflamasyon durumunda kandaki seviyeleri artabilen bir laboratuvar belirteçidir. Bu çalışmamızda serum amiloid a'nın akut pankreatitte hastalık ciddiyeti ve komplikasyonlarını öngörmedeki rolünü araştırmak, klinik pratikte kullanılan diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 20 Mayıs 2021 ile 28 Şubat 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi iç Hastalıkları Kliniğinde prospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışmaya akut pankreatit tanısı ile yatırılan çalışmaya katılmak isteyen gönüllüler dahil edildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamı alındıktan sonra yatışlarının ilk 24 saatinde kan örneği alındı. Alınan kanda serum amiloid A çalışıldı. Hastaların yatışı süresi boyunca laboratuvar bulguları, klinik bulguları ve görüntüleme yöntemleri tarandı. Hastaların klinik demografik bulguları, laboratuvar bulguları ve lokal – sistemik komplikasyonları kaydedildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası peripankreatik komplikasyonlar (vasküler komplikasyonlar dahil), ikincil sonlanım noktaları ise ölüm, ciddi hastalık, nekroz gelişimi ve 1 hafta ve daha uzun yoğun bakım ihtiyacı idi.

Bulgular: Çalışmamızda 137 (%51,7) kadın 128 (%48,3) erkek hasta toplam 265 hasta mevcut olup yaş ortalaması $55,52 \pm 17,66$ idi. Peripankreatik komplikasyon için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Buna göre, birçok parametre tek değişkenli analizde peripankreatik komplikasyonla ilişkili iken; yaş ($p=0,002$), SIRS varlığı ($p=0,027$), tekrar beslenme zamanı ($p=0,025$), kan glukozu ($p=0,016$) ve serum amiloid A ($0,032$) çok değişkenli analizde peripankreatik komplikasyon için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Buna göre, <67 yaş, SIRS varlığı, tekrar beslenme zamanı >48 saat ve kan glukozu >135 mg/dL olanlar olmayanlara göre her biri için yaklaşık 2 kat fazla peripankreatik komplikasyon riskine sahipken, SAA $>25,66$ mg/dL olanlar olmayanlara göre yaklaşık 4 kat peripankreatik komplikasyon riskine sahipti.

Sonuç: Çalışmamızda SAA, ölüm ve ciddiyeti öngörmedeki performansı tatmin edici değilken, peripankreatik komplikasyonları CRP, prokalsitonin ve mevcut

skorlama sistemlerinden daha iyi öngördü. Yani özetle, akut pankreatitli hastayı kapsamlı olarak değerlendirdiğimizde, mortalite ve ciddiyet tahminini mevcut skorlama sistemleri ve CRP, prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarıyla yaparken, peripankreatik komplikasyon tahminini de SAA ile yapmak mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalarla, bu önemli bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Serum Amiloid A, Akut Pankreatit Komplikasyonları



ABSTRACT

THE ROLE OF SERUM AMILOID A LEVEL IN PREDICTION OF DISEASE SEVERITY AND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Aim: Acute pancreatitis is one of the gastroenterological diseases that can result in complications or death in some patients. A large amount of laboratory tests and scoring systems are used to predict disease severity and complications. Serum amyloid a is a laboratory marker whose blood levels increase in case of inflammation. In this study, we aimed to research the role of serum amyloid a in predicting the disease severity and complications of acute pancreatitis, to compare it with other acute phase reactants used in clinical practice, and to make contribution to the studies that will increase the level of knowledge on this subject.

Materials and Methods: Our study was designed as a prospective observational study. We included patients who were hospitalized in Ankara City Hospital with the diagnosis of acute pancreatitis between 20 May 2021 and 28 February 2022. After the patients were informed about the study and their consent was obtained, blood samples were taken within the first 24 hours of their hospitalization. Serum amyloid a was studied in the blood taken. Patients over the age of 18, who were not pregnant and were hospitalized with acute pancreatitis without any malignancy were included in our study. 280 patients were accepted to our study. Fifteen patients were excluded from the study after being diagnosed with malignancy in their clinical follow-up. In addition, laboratory, clinical and imaging findings were recorded during the hospitalization of the patients. Complications were noted if developed. Demographic data of the patients, smoking and alcohol usage were noted. The primary endpoint of the study was peripancreatic complications (including vascular ones), and the secondary endpoints were death, serious illness, development of necrosis, and need for intensive care for 1 week or longer. The relationship between serum amyloid a level and disease severity and complications in the first 24 hours of the study was researched.

Results: In our study, there were a total of 265 patients, 137 (51.7%) female and 128 (48.3%) male, and the mean age was 55.52 ± 17.66 years. Univariate and

multivariate analyzes were performed for peripancreatic complications. According to this, while many parameters were associated with peripancreatic complications in univariate analysis; age ($p=0.002$), presence of SIRS ($p=0.027$), time to restart oral intake ($p=0.025$), blood glucose ($p=0.016$) and serum amyloid A (0.032) were found to be the independent risk factors for peripancreatic complications in multivariate analysis. And accordingly, <67 years of age, the presence of SIRS, time to restart oral intake >48 hours, and blood glucose >135 mg/dL have approximately 2 times increase in the risk of peripancreatic complications for each, and the ones who have $SAA>25.66$ mg/dL had an approximately 4-fold risk of peripancreatic complications compared to those who have not.

Conclusions: In our study, although SAA's performance in predicting death and severity was unsatisfactory, it predicted peripancreatic complications better than CRP, procalcitonin, and current scoring systems. To sum up, when the patients with acute pancreatitis are evaluated comprehensively, it seems logical to use current scoring systems and acute phase reactants such as CRP and procalcitonin in estimating mortality and severity, while using SAA for the estimation of peripancreatic complications. However, this important finding needs to be supported by larger and multicenter studies.

Keywords: Acute Pancreatitis, Serum Amyloid A, Complications of Acute Pancreatitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit karın ağrısı ile klinik bulgu veren pankreasın inflamasyonu ile karakterize gastroenterolojik bir hastalıktır. Hastaneye yatış gerektirip izlem gerektiren hafif semptomlardan mortal bir sonuca kadar varabilen bir spektruma sahiptir. Tanı ise tipik karın ağrısı semptomları, pankreatik enzimlerde en az 3 kat artış ve görüntüleme yöntemlerinde pankreatit bulgularından yararlanılarak konulur. Bu üç parametreden ikisinin olması ile tanı koydurucudur. Etyolojide ise en sık sebep safra kesesi taşlarıdır. Bunun dışında alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, ilaçlar, genetik, otoimmün, travma da akut pankreatite sebep olabilir.

Akut pankreatit; görüntüleme bulgularının baz alındığı revize Atlanta skorlamasına göre akut ödematöz interstisyel pankreatit ve akut nekrotizan pankreatit olarak ikiye ayrılır(1). Şiddetine göre ise akut pankreatit hafif, orta ve şiddetli akut pankreatit olarak üçe ayrılır. Akut pankreatit ile hastaneye yatan hastalarda ciddiyet belirlemek için birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ranson kriterleri, APACHE II skoru, SIRS skoru, BISAP skoru, Balthazar şiddet skoru bu skorlama sistemlerindendir.

Hastalık gidişatında lokal ve sistemik komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar kısa sürede iyileşebildiği gibi mortal seyirlere kadar varabilir ve hastanın hayat kalitesini düşürebilir.

Akut pankreatit ciddiyetini ve komplikasyonları öngördürmede birçok klinik çalışma yapılmıştır. Günümüz pratiğinde CRP ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanları sıkça kullanılmaktadır.

Serum amiloid a ise inflamasyon, travma, malignite ve enfeksiyon gibi durumlarda artan bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyon durumunda kandaki seviyeleri 1000 kata kadar artış gösterebilir.

Mayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum amiloid a akut pankreatitte CRP'den daha iyi bir erken şiddet belirteci olarak bulunmuştur(2). Rau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CRP erken belirteç olarak SAA'dan üstün bulunmuştur(3). Ancak bu çalışmaya pankreatik karsinomlu hastalar da dahil edilmiştir. Bu iki çalışma dışında literatürde serum amiloid a ve akut pankreatit

ilişkilisini inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle serum amiloid A'nın akut pankretitteki önemi hakkında kısıtlı bilgiye sahibiz.

Araştırmamızın amacı akut pankreatit tablosu ile hastane yatışı gerçekleştirilen hastaların yatışında kandan çalışılan serum amiloid A düzeyinin hastalık ciddiyeti ve peripankreatik komplikasyonları öngördürmedeki rolünü araştırmak, rutin pratikte kullanılan diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırmak ve bu konular hakkında bilgi düzeylerini arttıracak çalışmalara katkı sunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PANKREATİT

2.1.1. Akut Pankreatit Tanımı

Akut pankreatit pankreasın inflamatuvar bir sürecidir. Şiddetli yeni başlayan üst kadranda karın ağrısı şikayetlerinde akut pankreatitten şüphelenilmelidir. Tanı koymak için ise bazı radyolojik ve biyokimyasal tetkiklerden yararlanılır. Akut pankreatit hastalarda hafif ve kendini sınırlayan bir klinik tablo oluşturabileceği gibi ağır ve hastanın ölümüne kadar ilerleyebilecek bir tabloya da sebep olabilir.

2.1.2. Akut Pankreatit Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Akut pankreatit ABD’de hastaneye yatışların önde gelen gastrointestinal sebeplerinden biridir (22) . Safra taşları ve kronik alkol kullanımı vakaların üçte ikisini oluşturmaktadır. ABD’ de rapor edilen yıllık akut pankreatit insidansı 10000 popülasyonda 4,9 ile 35 arasında değişmektedir (23) . Akut pankreatit insidansı artan obezite ve safra taşı oranları ile birlikte dünya çapında artmaktadır (24) . Sigara kullanımı sebebi belli olmayan mekanizmalarla beraber safra taşı ile ilişkili olmayan pankreatit riskini artırabilir ve alkolün pankreastaki harabiyet gücünü artırabilir (25-30) .

Akut pankreatitte mortalite ilk iki haftalık dönemde genellikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna ve organ yetmezliğine bağlıdır. İki hafta sonra ise sepsis ve komplikasyonlarına bağlıdır (31, 32) . Akut pankreatit çalışmalarının sistematik bir incelemesinde interstisyel pankreatitli hastalarda mortalite yüzde 3 iken nekrotizan pankreatitli hastalarda mortalite yüzde 17 bulunmuştur. Genel mortalite ise yüzde 5 olarak saptanmıştır (33) . Yapılan bir başka çalışmada ise nekrotizan pankreatitte ölüm oranları yüzde 6 ile 9 arasında daha düşük olarak bulunmuştur (31, 34) .

2.1.2.1. Safra taşları: Safra taşları akut pankreatitin en yaygın nedenidir (35) . Yapılan çalışmalarda safra taşı olanların yüzde 3 ile 7’sinde pankreatit geliştiği saptanmıştır (5, 36). Safra taşlarının pankreatite sebep olduğu mekanizma ise tam olarak bilinmemektedir. Başlatıcı olay olarak iki faktör öne sürülmüştür. İlk olarak safra taşlarının kanaldan geçişi sırasında safranın pankreas kanalına geri akışı; ikinci

olarak ise taşlara bağlı olarak ampullada tıkanıklık ve veya taş geçişinden kaynaklanan ödem suçlanmıştır (8, 37). Yapılan bir çalışmada ise küçük safra kesesi taşları ve/veya korunmuş safra kesesi motilitesi olan hastalarda pankreatit riski daha yüksek bulunmuştur (38).

2.1.2.2. Alkol: ABD’de akut pankreatit vakalarının yüzde 25 ile 35 inden alkol sorumludur (39). Ülkelerin alkol kullanım oranına göre sıklığında değişiklik gösterebilir. Akut alkolik pankreatit ile hastaneye başvuran hastalarda altta yatan kronik pankreatit varlığı hakkında tartışmalar vardır. Öteki yandan bazı akut alkolik pankreatitli hastaların uzun dönem takiplerinde düzenli alkol kullanımı devam etse bile tüm hastaların kronik pankreatite ilerlemediği saptanmıştır (40).

2.1.2.3. Hipertrigliseridemi: Akut pankreatit ataklarının en çok görülen üçüncü nedenidir. Serum trigliserid düzeyinden bağımsız olarak pankreatit atakları görülebileceği gibi 1000 mg/dl üstündeki serum trigliserid düzeylerinin pankreatit ataklarını artırabileceği saptanmıştır (41, 42) . Hipertrigliseridemi vakaların yüzde 1 ile 14’ünden sorumludur (43). Diyet yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar tedavinin ana basamaklarını oluşturur. Trigliserid düzeyinin 500 veya daha az olarak takip edilmesi tekrarlayan pankreatit ataklarını önleyebilir (44).

2.1.2.4. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi: Tanısal ERCP uygulanan hastaların yüzde 3’ünde, terapötik ERCP uygulanan hastaların yüzde 5’inde, oddi sfinkteri ile ilgili işlem gerçekleştirilen ERCP hastalarının yüzde 25’ine varan oranlarda pankreatit gerçekleştiği bildirilmiştir. ERCP yapan hekimin deneyimi, oddi sfinkterinde anatomik varyasyonlar pankreatit gelişmesinde risk faktörlerindendir (45).

2.1.2.5. Genetik risk: Genetik nedenli pankreatit vakaları genellikle çocukluk çağında çoklu pankreatit atakları geçirirler. Bu hastaların bir kısmı kronik pankreatite ilerleyebilir. Otozomal dominant kalıtılan katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1 mutasyonu genetik nedenli pankreatit sebeplerindendir. CFTR genindeki mutasyonlar ise otozomal resesif geçişli pankreatit atakları ile ilişkilendirilmiştir. SPINK1

genindeki mutasyonlar da pankreatit ile ilişkilendirilen bir başka mutasyondur. İdiopatik genç pankreatit hastalarının genetik nedenli olabileceği unutulmamalıdır.

2.1.2.6. İlaçlar: İlaçlara bağlı pankreatit nadir görülür ve prognozu iyidir(46-48) . Mortalitesi düşüktür (49, 50) . İlaça bağlı pankreatit vakaları bildirilenler arasında; 6- merkaptopürin, sülfonamidler, aminosalisilatlar, diüretikler, valproik asit, pentamidin, tetrasiklin, azatiopürin gibi ilaçlar sayılabilir. İlaça bağlı pankreatit olarak hastayı tanımlamadan önce diğer sık görülen pankreatit sebepleri mutlaka dışlanmalıdır.

2.1.2.7. Pankreas kanalı yaralanması: Travma nedeniyle pankreatit pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle nadirdir(51, 52) . Travma şiddetine bağlı olarak pankreasta değişen derecelerde hasar yaratabilir. Pankreas kanallarının harabiyeti sonucu pankreatik asitin serbestleşmesine bağlı olarak pankreatit tablosu oluşabilir. Pankreatik kanaldaki hasar sonrasındaki kanal daralmalarından dolayı obstrüktif pankreatit tablosu da oluşabilir.

2.1.2.8. Nadir sebepler: Bunun haricinde biliyer çamur, mikrolitiazis, biliyer obstrüksiyonlar, hiperkalsemi, enfeksiyonlar, toksinler, vasküler hastalıklar, anatomik ve fizyolojik anomaliler de nadir pankreatit sebeplerindendir.

2.1.2.9. İdiyopatik: Akut pankreatitli hastaların yüzde 25 ila 30’unda öykü, fizik muayene ve hepatobilier ultrason ile belli bir etyoloji tanımlanamaz. Tekrarlayan pankreatitli hastaların kapsamlı incelemelerden sonra bile yüzde 15 ila 25’inde halen sebep saptanamayabilir. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan idiyopatik akut pankreatitli hastaların çoğunluğunun karmaşık genetik risk profillerine sahip olduğu gösterilmiştir (53, 54) . Yapılan bir meta-analizde ise idiyopatik pankreatit atağından sonra yapılan kolesistektominin tekrarlayan pankreatit ataklarını azalttığını gösterilmiştir (55) .

2.1.3. Akut Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatit klinik olarak karın ağrısı ve kanda yüksek pankreas enzim seviyeleri ile karakterize pankreasın inflamatuvar bir durumudur. Bu inflamatuvar

durumu başlatan bir dizi teori öne sürülse de akut pankreatit patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bunun yanında bazı kalıtsal ya da çevresel faktörler akut pankreatit kliniğinin oluşmasını provake edebilir. Ancak bu kalıtsal ya da çevresel faktörlere sahip olan her kişide her zaman pankreatit kliniği oluşmaz.(4) Safra taşı olan hastaların yüzde 3 ile 7sinde (5) alkoliklerin yüzde 10undan azında (6) pankreatit kliniği görülür. Alkol, safra taşı, hiperlipidemi, genetik mutasyonlara bağlı pankreatit kliniklerinde kesin mekanizma bilinmemektedir.

Bazı spesifik etyolojik sebeplere bağlı akut pankreatit patogenezi değineceğiz.

Alkole bağlı pankreatit mekanizması kesin olarak aydınlatılamamıştır. Birkaç mekanizma önerilmiştir(7) .

- Asiner hücrelerin sensitize olması ile indüklenen kolesistokinin hormonunun zimojen enzimleri aktive etmesi
- Yağ asidi etil esterleri ve asetaldehitler gibi toksik metabolitlerin üretilmesi
- Cocksackie virüs b3 ün toksik etkilerine karşı pankreasın hassaslaşması
- Asetaldehit, oksidatif stres ve pankreas stellat hücrelerin aktivasyonu ile beraber artan kollajen ve matriks proteinlerinin üretimi

Safra taşı pankreatitinde tetikleyici olarak iki faktör öne sürülmüştür. İlk olarak safra taşlarının geçişi sırasında safra kesesi ampullasının geçici obstrüksiyonuna bağlı safranin pankreas kanalına geri akması öne sürülmüştür. İkinci olarak ise keseden düşen taşlara sekonder olarak ampullada obstrüksiyon ve taşın geçişinden kaynaklanan ödem öne sürülmüştür (8) .

Hiperlipidemide ise pankreatik lipaz etkisi ile serum trigliseritlerinden serbest yağ asitleri yüksek konsantrasyonlarda salgılanır(9). Serbest yağ asitleri ve pankreastaki enzimlerin oto aktivasyonu sonrası otodigesyon ile akut pankreatit kliniği ortaya çıkar.

Bu etyolojik sebeplere bağlı akut pankreatit patogenezi mekanizmalarından sonra şimdi de genel kabul gören patogenezi mekanizmalarından bahsedeceğiz.

Pankreas normalde duodenuma ulaşınca işlevsel olan sindirim enzimlerini salgılar. Az miktarda tripsinojen kendiliğinden aktive olur ancak pankreas işlevsel hale gelen tripsini birkaç mekanizma ile pankreastan uzaklaştırabilir. Bunlar genetik

faktörler, pankreatik salgı tripsin inhibitörleri (PSTI ve SPINK1), alfa 1 antitripsin ve alfa 2 makroglobulin gibi faktörlerdir.

Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonunun da patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Akut pankreatit ile ilgili yapılan hayvan modellerinde intraasiner aktivasyonun meydana geldiği ve pankreas yıkımına yol açtığı düşünülmektedir (10). Katepsin B ve tripsinojen dahil sindirim enzimlerinin lokalizasyonu asiner hücreler içindeki vakuollerde gerçekleşir. Normalde bu iki enzim grubu golgide depolanır. Akut pankreatitte ise katepsin B tripsinojeni vakuollerden ayırarak tripsine dönüşüp aktifleşmesini sağlar. Tripsin enziminin intrapankreatik salınımı fosfolipaz, kimotripsin ve elastaz gibi diğer pankreas enzimlerinin aktivasyonuna yol açar. Tripsin ayrıca kallikrein-kinin, pıhtılaşma ve fibrinoliz gibi basamakları aktive eder. Aktif pankreas enzimlerinin salınımı pankreasta otodigesyona yol açar. Hücrelere zarar veren aktif enzimlerin döngüsü başlar. Yıkım pankreas bezi boyunca ve peripankreatik dokuya dağılır. Yapılan bazı çalışmalarda ise Katepsin B nin tam inhibisyonunun akut pankreatit tedavisinde ve önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür(11). Katepsin B nin yanısıra yapılan bir diğer çalışmada ise başka mekanizmaların da tripsinojen otoaktivasyonu ve diğer lizozomal proteinazların aktifleşmesinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasının hücre içi pH da azalmaya sebep olup tripsinojen ve nükleer faktör kB artışına sebep olduğu saptanmıştır(11) .

Pankreatik enzimlerin salınımı vasküler endotel (12) , interstisyum ve asiner hücrelerde hasar meydana getirir (13) . Deneysel akut pankreatit modellerinde vazokonstriksiyon, kapiller staz, azalmış oksijen saturasyonu ve progresif iskemi de dahil olmak üzere mikrodolaşım değişiklikleri erken dönemde ortaya çıkar. Bu değişiklikler ödematöz veya interstisyel pankreatite yol açar. Vasküler yaralanma mikrodolaşım yetersizliğini ve pankreas hasarının provokasyonuna neden olabilir.

Pankreasta iskemi-reperfüzyon hasarının rolü konusunda da çalışmalar (14) yapılmıştır . İskemi reperfüzyon hasarı mekanizması kalp, barsaklar ve iskelet kası gibi organlarda iyi kurulmuştur. Hasarlı dokunun reperfüzyonu inflamatuvar sitokinler ve serbest radikallerin dolaşıma girmesi ile harabiyeti, doku kaybını artırabilir. Mikrodolaşım hasarı tedavide agresif sıvı replasmanı yapılarak azaltılabilir önlenabilir.

Yapılan bir başka çalışmada ise hayvan ve insan pankreatitinin erken aşamalarında makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından belirgin glandüler invazyonun olduğu gösterilmiş (15) .

Granülosit ve makrofaj aktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin, araziidonik asit metabolitlerinin, proteolitik lipolitik enzimlerin ve reaktif oksijen radikallerinin salınmasına neden olur. Salgılanan bu maddeler vasküler permeabiliteyi artırarak hemoraji ve tromboza yol açarlar. Meydana çıkan hemoraji ve tromboz ise pankreatik nekroza sebebiyet verir.

Aktif pankreas enzimleri, mikrodolaşım bozukluğu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı pankreas harabiyeti ve nekrozunun hızla kötüleşmesine yol açar. Ortaya çıkan tabloda pankreas hasarını indüklemeye bahsettiğimiz faktörlerin tekil rollerini belirlemeyi zorlaştırır. Ayrıca pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 80'inde nekrotizan pankreatit değil interstisyel pankreatit tablosu ortaya çıkar. Pankreas hasarını sınırlayan faktörler iyi anlaşılamamıştır.

Şiddetli pankreas harabiyeti olan bazı hastalarda ARDS, plevral effüzyon, böbrek yetmezliği, myokardiyal depresyon ve şok gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) aktif pankreas enzimleri ve sitokinler aracılık eder (16, 17) . ARDS tablosu mikrovasküler tromboza sekonder olmasının yanı sıra lesitinaz tarafından da uyarılabilir. Akut böbrek hasarı hipotansiyon ve hipovolemi temeline dayanır. Metabolik komplikasyonlar içinde ise hiperglisemi, hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hipokalsemi yer alır.

Nekrotizan pankreatitli hastalarda bu sistemik komplikasyonlar interstisyel pankreatit ile takip edilen hastalara göre daha çok görülür ve daha şiddetlidir. Bununla beraber nekrotizan pankreatitli hastalarda komplikasyonların gelişme oranı nekroz oranı ve şiddeti ile ilgili değildir(17) .

Normal insan bağırsağı karmaşık bir mekanizma ile bakterilerin sistemik dolaşıma geçmesine engel olur. Akut pankreatit hastalarında bağırsak ve sistemik dolaşım arasındaki bariyer bozulabilir. Bu durum lokal ve sistemik enfeksiyonlara sebebiyet verebilir (19) .

Akut pankreatitte meydana gelen enfeksiyonların birçoğunun gastrointestinal sistem kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Akut pankreatitin bir köpek modelinde

bağırsağın pankreatitte birincil enfeksiyon kaynağı olduğunu ve bağırsak mukozasının iskemik hasarının bakteriyel translokasyonu destekleyebileceği düşünülmektedir (20).

Bakteriyel translokasyonun sonuçları hastalık gidişatında ölümcül olabilir. Pankreas ve çevresi dokularının lokal bakteriyel enfeksiyonu, şiddetli akut pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde otuzunda meydana gelir. Bu durum çoklu organ yetmezliği ve sekellerine kadar ilerleyebilir. Nihayetinde akut pankreatit özelinde bağırsak bariyer korunması konusundaki çalışmalar devam etmektedir. Erken enteral beslenmenin bakteriyel translokasyonu engellemede etkin yollardan biri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Ayrıca yapılan çalışmalar tripsinojenin erken aktivasyonunun yalnızca pankreas asiner hücrelerde harabiyet oluşturduğunu göstermektedir. Nükleer faktör kappa B (NFkB) aktivasyonunun ise sistemik ve ekstrapankreatik inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (21).

Görüldüğü gibi akut pankreatit patogenezinin birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Akut pankreatite sebep olan faktöre bağlı olarak da patogenezinde rol alan inflamatuvar durum bulunmaktadır.

2.1.4. Akut Pankreatit Klinik Belirtiler ve Tanısı

2.1.4.1. Klinik belirtiler: Akut pankreatitli hastaların birçoğunda akut başlangıçlı kalıcı şiddetli epigastrik karın ağrısı mevcuttur. Bazı hastalarda ağrı sağ üst kadranda ve nadiren sol üst kadranda olabilir. Hastaların bir kısmı da sırta vuran kuşak tarzında karın ağrısı şikayetleri ile sağlık kuruluşlarına başvurabilir.

Safra taşı sebebi ile pankreatit atağı geçiren hastalarda genelde ağrı başlangıcı hızlıdır 10 ila 20 dakika arasında maksimum seviyeye ulaşır. Safra taşı haricindeki sebeplerden dolayı pankreatit geçiren hastalarda ise ağrı başlangıcı daha az ani olabilir ve ağrı lokalizasyonu hasta tarafından net olarak yapılamayabilir. Hastaların yarısında ağrı sırta yayılır. Ağrı günlerce devam edebilir ve öne eğilme ile azalma gösterebilir. Hastaların yaklaşık yüzde 90'ında bulantı kusma görülebilir. Bulantı kusma semptomları birkaç saat devam edebilir (33).

Ayrıca şiddetli akut pankreatit hastalarında plevral effüzyonlar ve ARDS tablosundan dolayı nefes darlığı şikayetleri de görülebilir.

Hastaların bir kısmında ise ağrısız hastalık veya hipotansiyon görülebilir. Bu hastalara diyaliz hastaları, ameliyat sonrası gelişen pankreatit hastaları, organofosfat zehirlenmeleri, Lejyoner hastalığı örnek verilebilir (56-58).

2.1.4.2. Fizik muayene: Fizik muayene bulguları hastalık şiddetine göre değişir. Hafif akut pankreatitli hastalarda epigastrium palpasyonla minimal hassas iken şiddetli pankreatit hastalarında karın muayenesinde daha belirgin ağrı ve hassasiyet görülebilir.

İleus gelişen hastalarda hipoaktif barsak sesleri ve karında distansiyon görülebilir. Koledokolitazis ve safra yollarında ödem görülen hastalarda skleralarda ikterik görünüm mevcut olabilir. Şiddetli akut pankreatit hastalarında ateş, takipne, hipotansiyon, nefes darlığı görülebilir. Bazı hastalarda periumblikal bölgede (Cullen bulgusu) ve böğür boyunca (Grey Turner bulgusu) ekimotik renk değişiklikleri gözlenebilir (59). Bu bulgular pankreatite spesifik değildir ancak pankreatik nekroz varlığı mevcut ise retroperitoneal kanama varlığını işaret edebilir (60).

Daha nadir olarak hastalarda pannikülit ve subkutan nodüler yağ nekrozları görülebilir (61, 62).

Akut pankreatitten şüphelenilen hastalar tüm vücut dahil sistemik bir muayeneden mutlaka geçirilmelidir.

2.1.4.3. Laboratuvar bulguları: Akut pankreatit seyrinde pankreastan salgılanan sindirim enzimleri interstisyel boşluktan sistemik dolaşıma girer.

Amilaz seviyeleri hastalık başlangıcından 6 ile 12 saat içinde yükselir. Normalin 3 katından fazla amilaz seviyelerinin yükselmesi akut pankreatit için yüzde 67 ile 83 arasında duyarlılığa ve yüzde 85 ile 98lik bir özgüllüğe sahiptir (63) . Amilaz ortalama 10 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve komplike olmayan ataklarda 3 ile 5 gün içinde normale döner. Hipertrigliseridemi hastalarının yüzde 50sinde amilaz yükselmeyebilir(43) . Alkolik pankreatitli hastalarda da pankreasın yeterli amilaz üretememesinden dolayı amilaz değerlerinde yükselme görülmeyebilir. Bunun haricinde amilaz seviyeleri yalnızca pankreatit durumunda yükselmez. Parotit, geçirilmiş cerrahi, radyasyon maruziyeti , böbrek hasarı, asidoz, ketoasidoz, salpenjit, rüptüre ektopik gebelik , alkolizm, siroz, anoreksiya nervosa gibi hastalıklarda da

amilaz seviyeleri yükselebilir. Ayırıcı tanısı mevcut fizik muayene, anamnez laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine göre yapılmalıdır.

Serum lipazı ise akut pankreatit için yüzde 82 ile yüzde 100 arasında bir duyarlılığa sahiptir (63) . Semptomlar başladıktan 4-8 saat sonra yükselir, 24 saatte pik yapar ve 8-14 gün içinde normal seviyelere eğer hastalık alevlenmesi devam etmiyorsa döner (64) . Lipaz amilaza göre daha erken yükselir ve daha uzun süre yüksek seviyelerini koruduğundan dolayı 24 saatten sonra hastane başvurusu olan hastalarda amilaza göre daha faydalıdır (65). Bununla birlikte lipaz sadece pankreatit durumlarında yükselmez ayırıcı tanısı iyi yapılmak zorundadır.

Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP) nin akut pankreatit tanısı ve ciddiyetini tayin etmede rolü yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (66-68).

Ayrıca akut pankreatit C-reaktif protein (CRP) , İnterlökin (IL) -6, IL-8 ,IL-10 ,tümör nekrozis faktörü ve elastazdaki yükselmelerle de ilişkilidir (24).

İntravasküler sıvının üçüncü boşluklara kaçıışı nedeniyle lökositoz ve yüksek hematokrit de görülebilir. Hipokalsemi, hiperglisemi, hipoglisemi ve üre seviyelerinde de yükselmeler görülebilir.

2.1.4.4. Görüntüleme bulguları: Çekilen düz karın ve göğüs röntgenlerinde hastalık ciddiyeti ve aşamalarına bağlı olarak birçok bulgu görülebilir. İleusu olan hastalarda hava sıvı seviyeleri görülebilir. Buzlu cam görünümüleri peripankreatik sıvı koleksiyonlarını işaret edebilir. Göğüs röntgenlerinde ise plevral effüzyon, pnömonik infiltratlar ARDS tablosuna kadar değişiklikler görülebilir.

Abdominal ultrasonda ise pankreas diffüz büyümüş ve hipoekoik olarak görülür. Safra kesesi veya safra yollarında genişleme ve taşlar görülebilir. Peripankreatik sıvı koleksiyonları görülebilir. Bir kısım hastada ise barsak gazları pankreas ve çevresinin görüntüsünü engelleyebilir(69) .

Kontrastlı abdomen tomografiler ise pankreatit tanısında günlük pratikte en yararlı tetkiklerdendir. Pankreatik dokunun nekrozu, peripankreatik sıvı değerleri, çevre dokularda lenfadenopatiler, safra taşları, safra yollarındaki taşlar ve safra yollarının boyutları abdomen tomografi tarafından iyi bir şekilde tarif edilebilir. Ayrıca altta yatan pankreastaki kitleler, kistik lezyonlar, pankreas kanalındaki taşlar, intraduktal papiller neoplazilerde görülebilir.

Manyetik rezonans görüntülemeler de tomografi kadar tanıda etkili bulunmuştur. Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP) akut pankreatitin başlangıç evrelemesinde kontrastlı BT'ye bir alternatif olabilir (70, 71). MRCP koledokolitiazis şüphesi olan hastalarda safra yollarını görüntülemek için kullanılabilir. ERCP ye göre invaziv olmaması sebebiyle tercih sebebidir. Ayrıca kontrastlı abdomen tomografiden nefrotoksitesi olmaması ve radyasyon riski olmayışı diğer avantajlarındandır. Ancak MR çekimleri her merkezde yapılamaz ayrıca tomografiye göre daha uzun çekim süreleri olduğundan dolayı özellikle kritik hastalarda her zaman efektif yarar sağlanamayabilir.

2.1.4.5. Tanı: Akut başlangıçlı, epigastrik şiddetli karın ağrısı şikayetleri olan fizik muayenede karında yaygın hassasiyeti olan hastalarda akut pankreatitten şüphelenilmelidir.

Akut pankreatit tanısı aşağıdaki üç kriterden ikisini gerektirmektedir (1).

- Akut başlangıçlı şiddetli genellikle sırta yayılan epigastrik ağrı
- Serum amilaz veya lipaz değerlerinde normalin üst sınırının 3 katından fazla yükselme
- Görüntüleme yöntemlerinde akut pankreatit tanısını destekleyecek bulgular

Bu kriterlerde görüldüğü gibi sadece anamnez fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile görüntüleme yöntemleri olmadan da akut pankreatit tanısı koyulabilir. Ek olarak hastalarda akut karın ağrısının diğer nedenlerini dışlamak için hemogram, ALT, AST, elektrolitler, bilirubinler, trigliserit, kalsiyum, albümin ve doğurganlık çağındaki tüm kadınlar içinde beta hcg mutlaka bakılmalıdır.

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Akut pankreatit ayırıcı tanısında mutlaka epigastrik ağrı yapan diğer hastalıkları düşünülmelidir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile kesin tanı koyulamayan hastalarda eğer kontrendikasyon yok ise kontrastlı abdomen bt çekilmelidir.

Ayırıcı tanıda koledokolitazis, kolanjit, kolesistit , peptik ülser hastalığı, ileus, hepatitler, mezenter iskemiler , organ perforasyonları da düşünülmelidir. Kontrastlı BT, serum amilaz ve lipaz seviyeleri genellikle ayırıcı tanıda yeterli olmaktadır.

2.1.6. Klinik Seyir

Akut pankreatit tanısı koyulan hastaların çoğu destekleyici tedavi ile komplikasyon gelişmeden iyileşirler. Genelde altta yatan sebep düzeltildikten sonra tekrarlayan ataklar olmaz. Küçük bir kısım hastada ise doku nekrozu ve pankreatite bağlı lokal sistemik komplikasyonlar gelişir. Bu hasta grubunda mortalite ve morbidite yüksektir. Hastaların yüzde 75 ile 80'inde akut interstisyel ödematöz pankreatit mevcuttur (33). Kalan yüzde 15 ile 25 civarında hastada ise nekrotizan pankreatit bulguları görülür. Hastaların birçoğu lokal veya sistemik komplikasyonlar gelişmeden 3 ile 5 gün arasında iyileşir. Akut pankreatitte genel mortalite yüzde 5'in altındadır. İnterstisyel pankreatitli hastalarda ise mortalite nekrotizan pankreatitli hastalara göre daha düşüktür(33).

Bazı akut pankreatit hastalarında tekrarlayan ataklar görülebilir ve kronik pankreatite gidiş görülebilir. Genellikle tekrarlayan ataklar sigara ve alkol kullanımının devam edilmesi ile görülür. Biliyer akut pankreatit atağından sonra mümkün olan en kısa zamanda kolesistektomi yapılmalıdır(72) .

2.1.7. Lokal Komplikasyonlar

Akut pankreatitte görülen lokal komplikasyonlar; psödokist, peripankreatik sıvı toplanması, nekrotik koleksiyon ve walled of nekrozdur (WON). Peripankreatik sıvı toplanması ve nekrotik koleksiyonlar akut dönemde gelişebilir. Psödokist ve WON ise genellikle ataktan sonraki 4 haftalık süreçte gelişir. Portal, splenik ve mezenterik venlerin de trombozu akut pankreatit hastalarının bir başka komplikasyonlarından. Genellikle nekrotizan pankreatitli hastalarda gelişir ve benign seyirlidir(73). Gelişen trombozların tedavisi akut pankreatitin tedavisidir. Splanknik venöz trombozlu 45 hastalık bir başka çalışmada ise antikoagülan başlanan ve başlanmayan iki farklı hasta grubunda rekanalizasyon açısından bir farklılık saptanmamıştır (74). Ayrıca kanama açısından antikoagülan kullanımı güvenli saptanmıştır.

2.1.8. Sistemik Komplikasyonlar

Revize edilmiş Atlanta sınıflamasına göre sistemik komplikasyon altta yatan komorbiditenin alevlenmesi olarak tanımlanır (1) .

2.1.9. Organ Yetmezliği

Akut pankreatitli hastalarda gelişen organ yetmezliği geçici olabilir. Pankreatitte gelişen inflamasyon SIRS tablosuna ilerleyerek organ yetmezliğine sebep olabilir. Orta dereceli hastalarda 48 saat içinde düzelebilir. Şiddetli akut pankreatit hastalarında ise 48 saatten uzun sürebilir ve kalıcı olabilir.

2.2. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRILMASI

Akut pankreatit ciddiyetini tahmin etmek için çok sayıda tahmine dayalı model geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları başvuru esnasında bazıları ise başvurudan 48-72 saat sonrası için geliştirilmiştir.

2012 yılında revize edilen Atlanta sınıflandırma sistemi akut pankreatiti genel olarak iki geniş kategoriye ayırır (1) .

- Doku nekrozu bulunmayan pankreas parankim ve peripankreatik dokuların inflamasyonu ile karakterize olan akut interstisyel ödematöz pankreatit
- Pankreas ya da peripankreatik çevre dokuların nekrozu ile karakterize akut nekrotizan pankreatit

Şiddetine göre ise akut pankreatit üçe ayrılır.

- Lokal, sistemik komplikasyonları ve organ yetmezliği tablosu olmayan hafif akut pankreatit
- Geçici veya kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize orta şiddetli akut pankreatit
- Bir veya birden fazla kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli akut pankreatit

Organ yetmezliği ise modifiye Marshall skorlamasına göre yapılır. Üç organ sisteminden (solunum, kardiyovasküler, böbrek) herhangi biri için iki puan veya üstü organ yetmezliği olarak adlandırılır (75) .

2.2.1. Klinik Prediktörler

Akut pankreatitli hastalarda klinisyen mevcut hastanın değiştirilen ya da değiştirilemeyen özellikleri ile klinik gidişat açısından bir yorum yapabilir. Bunun için birçok değişken mevcuttur.

İleri yaş birçok çalışmada kötü prognoz göstergelerinden biri olarak bulunmuştur (33, 76). Cinsiyet açısından erkek ve kadın arasında bir fark gidişat açısından görülmemiştir (33).

Kronik alkolizm nekrotizan pankreatit riskini ve entübasyon ihtiyacını da artırmaktadır(76-78).

Ayrıca birçok çalışma obezitenin akut pankreatit için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan bir meta analizde obezitenin akut pankreatit için yalnızca risk faktörü değil aynı zamanda mortaliteyi de artırdığını da göstermiştir(79). Erken ve kalıcı olan organ yetmezliği ise hastanede kalışı ve mortaliteyi artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada başvuru sonrasındaki 72 saat içinde gelişen organ yetmezliği genişlemiş nekrozu ve yüzde 42lik bir mortaliteyi göstermektedir(80). Bir başka çalışmada ise 48 saatten uzun süren kalıcı hale gelen ve giderek kötüleşen organ yetmezliği tablosu yüzde 21 ile 55 arasında mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir(81). Özetle kalıcı ve giderek kötüleşen organ yetmezliği tablosu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.2. Laboratuvar Prediktörleri

Akut pankreatit üçüncü boşluklara kayıp ile hematokritte artma ve hemokonsantrasyona sebep olur. Hemokonsantrasyon ve hematokritin ilk 24 saatinde düşmeyişi pankreas nekrozu açısından risk faktörü olarak bulunmuştur(82).

C-Reaktif Protein (CRP) pozitif akut faz reaktanlarından biridir. Akut pankreatitte değerleri yükselir. 48 saatte 150 mg/L üstündeki CRP seviyeleri şiddetli hastalık ile hafif dereceli pankreatit arasındaki ayrımı gösterebilir. CRP seviyeleri pankreatit şiddeti ile paralel bir şekilde yükselir. Özellikle ilk 48 saatte pankreatit şiddeti tahmin etmede CRP seviyelerine bakılması önerilmektedir.

Kan üre azotu (BUN) hastane bazlı yapılan bir kohort çalışmasında akut pankreatitte mortaliteyi tahmin etmek için en değerli laboratuvar değerinin BUN olduğu saptanmıştır(82).

Yapılan bir diğer çalışmada ise serum kreatinin değerlerindeki yüksekliğin ilk 48 saatte pankreatik nekrozu göstermede yararlı olabileceği saptanmıştır. İlk 48 saatteki 1,8 mg/dl üstündeki kreatinin değerleri pankreatik nekroz gelişimi için yüzde 93 kadar pozitif prediktif değer olarak saptanmıştır(83).

Prokalsitonin strip testi şiddetli akut pankreatiti öngörmede yüzde 86lık bir doğruluğa sahip olarak saptanmıştır(84).

Bu testler haricinde birçok laboratuvar testi akut pankreatitte çalışılmaktadır. En sık olarak bahsettiğimiz bu testler kullanılmaktadır.

2.2.3. Radyolojik Prediktörler

Başvurunun ilk 24 saatinde çekilen akciğer filmlerinde görülen plevral effüzyonlar ve pulmoner infiltratlar nekroz ve organ yetmezliği ile ilişkili olabilir(85).

Tomografi taramaları özellikle kontrastlı karın tomografileri nekrozu göstermede oldukça başarılıdır. Tomografi taramaları ödematöz ve nekrotizan pankreatit arasında ayrımı yapar. Yapılan çalışmalarda tomografi pankreastaki nekrozu belirlemede ultrasonografiden daha duyarlı bulunmuştur(86). Eğer hastada başka bir tanı düşünülmüyorsa tomografi ilk gün endike değildir. Ancak APACHE II skoru kötüleşen şiddetli pankreatitli hastalarda tomografi çekimi önerilmektedir. Kontrastlı abdomen tomografileri hastalarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerindendir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme gün geçtikçe akut pankreatitte daha sık kullanılmaktadır. MRG pankreas nekrozu ve sıvı varlığı göstermede en az BT kadar etkilidir. Cerrahi olmayan drenajlarda da MRG kullanılmaktadır. MRG BT’de görülen pankreatik nekroz alanını parankimin nekrotik alanı, hemorajik odaklar, perinekrotik sıvı toplanması olarak ayırarak gösterebilir(87). Yapılan bir çalışma MRG’nin hastalık şiddetini belirlemede tomografiden daha az kontrendikasyonla gösterebileceğini saptamıştır(71). Ayrıca erken hastalık seyrinde pankreas kanalında meydana gelebilecek bozulmaları da gösterebilir.

2.3. SKORLAMA SİSTEMLERİ

Akut pankreatit hastalarında birçok skarlama sistemleri kullanılmaktadır. Kullanılan skarlama sistemlerinin birbirlerine üstünlükleri ve kısıtlılıkları mevcuttur. Ranson ve Glasgow skarlama sistemlerinin tamamlanması 48 saati alır ve yalnızca bir defa kullanılabilir yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir(88, 89).

Ranson kriterleri akut pankreatitte erken dönemde ciddiyeti saptamada kullanılan en sık skarlama sistemlerindendir. Başvuru anında ve 48.saatte kullanılan parametreler mevcuttur. Bu skarlama sistemi kullanılmaya devam etse de 110

çalışmanın yapılan meta analizi Ranson skorunun hastalık ciddiyetini belirlemede zayıf kaldığı gösterilmiştir(90).

Kullanılan bir başka skorlama sistemi APACHE II skorlama sistemidir. Çalışmalar <8 puan altında alan hastaların mortalitesinin yüzde 4 den az olduğunu göstermiştir ve 8 puan üstünde ise mortalitenin yüzde 11 ile 18 arasında olduğu gösterilmiştir(33). Bunlara rağmen APACHE II skoru interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapmaz. Nekrozun enfekte ya da steril olup olmadığı hakkında bilgi vermez. Ayrıca APACHE II skorlama sistemi karmaşık ve sayıca çok parametreden oluştuğu için kullanım açısından zahmetlidir. Yapılan bir başka çalışmada ise APACHE II skorlamasına beden kitle endeksi (BMI) eklenmesinin geleneksel APACHE II skorlamasına göre hastalık ciddiyetini tahmin etmede daha etkili olduğu gösterilmiştir(91).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru ise hem uygulanabilirlik hem de daha az parametre gerektirdiğinden akut pankreatit ile başvuran hastalarda her gün uygulanabilir. SIRS skorlaması için 2 puan ve üzeri alan hastalar artmış mortalite ile ilişkilidir.

BISAP skoru (Akut pankreatitte yatak başı ciddiyet skoru) kullanılan bir başka skorlama sistemidir. Parametreleri BUN, Glasgow koma skoru (GKS), SIRS, hasta yaşı ve plevral effüzyondur. Hasta BUN 25 mg/dl üstünde ise 1 puan , GKS 15 in altında ise 1 puan, SIRS kanıtı mevcut ise 1 puan, hasta yaşı 60 üstünde ise 1 puan, görüntüleme ile ortaya koyulan plevral effüzyon mevcut ise 1 puan alır. 2 puan ve altındaki hastalar için mortalite oranı yüzde ikinin altındadır. 3 puan ve üstü alan hastalar için mortalite oranı yüzde 15 ve üstünde mortalite oranı mevcuttur.

Harmless pankreatit skoru ise üç parametreden oluşan skorlama sistemidir. Hastane başvurusunun ilk 30 dakikası içinde hesaplanabilir. Bu parametreler hastanın fizik muayenesinde defans ya da rebound yokluğu, serum kreatinin düzeyi ve kan hematokrit düzeyidir. Bu üç parametre de normal ise akut pankreatit ciddiyeti düşük ya da prognoz olarak iyi seyirli akut pankreatiti göstermektedir(92).

Balthazar Skoru tomografi esas alınarak yapılan skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi pankreastaki intrapankreatik bulgular ve nekroz derecesine göre yapılır. Yapılan bir çalışmada nekroz gelişen hastalarda mortalite yüzde 23 ve komplikasyon oranı yüzde 82 olarak bulunmuş ayrıca nekroz olmayan hastalarda

mortalite oranı yüzde 0 morbidite oranı ise yüzde 6 olarak bulunmuştur. Geliştirilen bu bt şiddet endeksinde yüksek bt şiddet endeksli hastalarda mortalite yüzde 17 morbidite ise yüzde 92 olarak bulunmuş. Bt şiddet endeksi düşük hastalarda ise mortalite oranı yüzde 0 morbidite oranı yüzde 2 olarak bulunmuştur(93).

2.4. AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ

Akut pankreatit tanısı koyulan hastalarda tedavi tanı koyulması ile beraber başlanmalıdır. Öncelikle hastadan iyi bir anamnez alınmalı ardından sistemik muayenesi yapılmalıdır. Hastanın vital bulguları ölçülmeli gerekirse monitörize edilmelidir. Akut pankreatit ön tanısı mevcut ise hastanın oral alımı kapatılmalı ve yeterli sıvı replasmanına başlanmalıdır. Hastanın karın ağrısı semptomları sebat etmekte ise ağrı kesici ajanlar ile ağrıya müdahale edilmelidir. Sıvı replasmanı ve ağrı palyasyonuna tedavi başlığımızın alt başlıklarında ayrıntılı bir şekilde inceleyeceğiz. Tedaviye yardımcı olmak için hastadan mutlaka tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer transaminazları, elektrolitler, trigliserid, serum kalsiyumu, amilaz lipaz seviyeleri ve laktat testlerini çalışmalıyız. Serum amilaz ve lipaz seviyeleri tanıda bize yardımcı olsa da hastalık ciddiyet, prognoz ve tedavi protokolü için klinisyene yardımcı olmamaktadır. Sonrasında eğer hastada gerekli ise karın ultrasonu ve BT tetkikleri istenmelidir. Ayırıcı tanı için gerekli değil ise BT rutin olarak istenmemelidir. Pankreasta gelişen nekroz 72 saat sonra netleşebilir(94). Hastanın kliniği değerlendirildikten sonra servis ya da yoğun bakım yatışı için hasta ayırt edilmelidir.

Geciktirmeden hastanın sıvı replasmanına başlanılmalıdır. Saatte 5-10 ml/kg izotonik kristaloid çözeltiler ile agresif sıvı replasmanına başlanmalıdır. Tedavide normal salin ya da ringer laktat kullanılabilir. Ancak hastada komorbid ya da kontrendike faktörler varlığı da olup olmadığı da ayırt edilmelidir. Hastada hipotansiyon ya da taşikardi gibi bulgular mevcut ise sıvı replasmanı daha agresif sağlanabilir. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit kliniği olan hastalarda ringer laktat kullanılmamalıdır. Sıvı replasmanı ve yönetimi hastadan hastaya değişebileceği için dinamik olmalıdır(95). Sık aralıklarla sıvı gereksinimi değerlendirilir. Yeterli sıvı replasmanı kalp hızının <120 altında, idrar çıkışının saatte 0,5-1 cc/kg arasında olması ve ortalama arteriyel basıncın 65-85 arasında olması ile anlaşılabilir(94) . Ayrıca

hastada yatış ve 24.saatteki BUN değerleri mortaliteyi öngördüğünden yakın takip edilmelidir(96). Yetersiz yapılan hidrasyon akut tübüler nekroz ve hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir. 24.saatteki kalıcı hemokonsantrasyon nekrotizan pankreatit gelişimi ile bağlantılıdır(97). Hastaneye erken başvuran hastalarda interstisyel pankreatit nekrotizan pankreatite göre daha çok gelişmiştir. Bununla beraber agresif sıvı resüsitasyonu ilk 24-48 saatle sınırlandırılmalıdır. Agresif sıvı replasmanına devam edilmesi entübasyon ihtiyacını ve abdominal kompratman sendromu riskini artırır. Ringer laktat ile hidrasyonun normal saline kıyasla SIRS'ı azaltabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır(98-100).

Karın ağrısı akut pankreatit hastalarında baskın semptomdur ve hemodinamik instabilizasyona sebep olabileceğinden analjezikler ile mutlaka tedavi edilmelidir. Opioid analjezikler ağrı kontrolünü sağlamada etkili ve güvenlidir. Diğer analjeziklerle karşılaştırıldığında opioid kullanımı ek analjezi ihtiyacını azaltabilir(101). Fentanil ve hidromorfon ağrı kontrolü için kullanılabilir. Yapılan bir başka çalışmada günlük pratikte çok kullanılan analjeziklerden parasetamol, tramadol ve deksketoprofen karşılaştırılmış. Travmatik olmayan akut pankreatitin neden olduğu ağrının yönetiminde bu üç ajan arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(102).

Hastalar gelişebilecek komplikasyonlar ve kötü prognoza gidiş açısından 24-48 saat mutlaka izlenmelidir. Oksijen satürasyonu 95 in üstünde tutulmalı gerekirse oksijen desteği verilmelidir. Saatlik idrar çıkışı kontrol edilmeli ve saatte 0,5-1 cc/kg olarak idrar çıkışı takip edilmelidir. Hipokalsemi ve hipomagnezemiden kaçınılmalı ve gerekirse replasman yapılmalıdır. Hiperglisemi ve hipoglisemi riskinden dolayı şiddetli pankreatit hastalarında saatlik kan şeker takibi ile kan şeker kontrolü sağlanmalıdır.

Oral alıma devam edilip edilmeyeceği pankreatit şiddeti, klinik durum ve karın ağrısı semptomlarının olup olmasına göre karar verilir. Eğer hastada ileus, bulantı ve kusma semptomları yok ise oral alıma ilk 24 saatte başlanabilir(94, 95, 103). Genellikle sıvı yumuşak gıdalar ile oral alıma başlanır. Kademeli olarak oral alım klinik gidişata göre artırılır. Orta ve şiddetli pankreatit tablosu olan hastalar oral alımı komplikasyonlardan ve sıvı koleksiyonlarından ötürü oral alımı tolere edemeyebilir. Bu hastalar beşinci güne kadar oral alımı tolere edemeyebilirler. Bu durumda enteral beslenmeye geçilmelidir(95). Klinik düzelme görüldükten sonra tekrar oral alıma

başlanabilir. Yapılan bir çalışmada ise erken beslemeye başlamanın advers etkileri artırmadığı gösterilmiş ayrıca hafif ve orta şiddetli pankreatit hastalarında hastane yatış süresinin kısaldığını göstermiştir(104).

Oral alımı tolere edemeyen hastalarda genellikle 5.günden sonra enteral beslenme yöntemleri tercih edilir(94, 105). Enteral beslenme parenteral beslenmenin bir adım önüne konulmuştur. Enteral beslenme için nazogastrik ya da nazoenteral yol tercih edilebilir. Nazogastrik ve nazoenteral beslenmeyi karşılaştıran bir çalışmada klinik gidişat açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır(106-108). Enteral beslenme bağırsaktan bakteri translokasyonu önler. Yapılan bir çalışmada ise enteral beslenmenin Total Parenteral Nutrisyon(TPN) alanlara göre mortalite, çoklu organ yetmezliği ve sistemik enfeksiyonları azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak hastanede kalış süreleri TPN alanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir(109).

Parenteral beslenme ise enteral beslenmeyi tolere edemeyen veya enteral beslenme hızına 48-72 saat içinde ulaşamayan hastalarda kullanılmalıdır. Parenteral beslenmeye geç başlanması yapılan bir çalışmada daha hızlı iyileşme ve daha az komplikasyon ile ilişkilendirildi(110).

Hastaların bir kısmında ekstrapankreatik enfeksiyonlar gelişebilir. 173 hasta ile yapılan bir çalışmada enfeksiyonların ortalama 8 gün içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir(111). Ayrıca çalışmada ölen 61 hastanın yüzde sekseninde enfeksiyon varlığı gösterilmiştir. Gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonların da mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir(112). Ayrıca akut pankreatitte tip ve hastalık şiddeti ne olursa olsun profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir(95, 105).

2.4.1. Komplikasyonların Yönetimi

Akut pankreatit hastalarının takibinde hastalık şiddetine paralel olarak bazı komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonların takibinde kontrastlı çekilen karın tomografisi yol göstericidir. Peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotizan koleksiyonlar genellikle bir aydan önce gelişir. Psödokist ve WON ise genellikle bir aydan sonraki süreçte gelişir. Peripankreatik sıvılar genellikle kendiliğinden düzelir.

Nekrotizan pankreatit pankreas ve çevresi dokuları tutabilen değişik miktarlarda sıvı içirebilen komplikasyonlardandır. Bu nekroz dokusu duvarlı nekroz (WON) ve akut nekrotik koleksiyon olarak ikiye ayrılır. Klinik takipte bu nekrotik

dokular enfekte olabilir. Enfekte nekroz bariz bir şekilde morbidite ve mortaliteyi artırır. Nekroz olan hastaların üçte birinde enfekte nekroz alt tipi görülür(33). Nekroz boyutu ile enfeksiyon riski arasında bağlantı bulunmamaktadır. Genellikle enfekte nekroz bağırsak flora bakterileri nedeniyle gerçekleşir(113). Enfekte nekroz hastane yatışının klinik olarak kötüleşme gösteren, laboratuvar bulgularında artmış lökositozu olan ve hastane yatışının 7-10 gün aralığında olan hastalarda düşünülmelidir. Yapılacak karın kontrastlı tomografi yol göstericidir. Daha sonrasında ampirik antibiyotik tedavisine başlanabilir(94, 105). Eğer hastada klinik olarak iyileşme görülmezse nekrozektomi düşünülebilir(113, 114). Ancak hasta klinik olarak stabilse 4 haftalık antibiyotik tedavisi uygulanır ve nekrozektomi geciktirilir. Mümkün olduğunca minimal invaziv girişim yapılır. Perkütan drenaj da bir başka seçenektir. Steril nekrozu olan hastalarda ise antibiyotikler kesilir ve 4-6 hafta kadar konservatif tedaviye devam edilir. Enfeksiyon belirtisi olmayan steril nekrozlu hastalarda mekanik obstrüksiyonlar, kalıcı semptomlar olmadıkça cerrahi ya da endoskopik işlemlere ihtiyaç bulunmamaktadır. Ancak ateş, hipotansiyon, lökositoz gibi enfeksiyon bulguları ortaya çıkar ise ince iğne aspirasyonu 5 gün içinde tekrarlanmalı ve yeniden kültür alınmalıdır.

Splanknik venöz trombozlar ise akut pankreatit seyrinde görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen bulunabilir. Asıl tedavisi altta yatan akut pankreatit tedavisidir. Ancak karaciğer yetmezliği, bağırsak dekompanasyonu gibi bulgular oluşursa antikoagülasyon başlanmalıdır.

Psödoanevrizmalar ise nadir gelişen ancak mortal olabilen komplikasyonlardır. Hemogloblin seviyelerinde ani düşüş ya da gastrointestinal kanama bulguları ortaya çıktığında akla gelmelidir.

Abdominal kompartman sendromu organ yetmezliği ve karın içi basıncının 20 mmHg üstünde olması durumudur(94). Özellikle şiddetli pankreatit hastaları agresif sıvı replasmanları ve üçüncü boşluklara olan sıvı kaybından ötürü abdominal kompartman sendromu riski altındadır.

Bu komplikasyonlar haricinde altta yatan bazı durumların tedavisi de hasta yönetiminde gerekebilir. Safra taşı pankreatiti ve kolanjit tablosu beraber sebat eden hastalarda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi(ERCP) uygulanmalıdır. ERCP için bir diğer endikasyonlarda koledok taşları, dilate koledok ve taş olmadan

yükselmekte olan karaciğer fonksiyon testleridir. ERCP invaziv ve her merkezde yapılamayan bir tetkik olduğundan dolayı ERCP öncesi safra yollarını görüntülemek için MRCP VE EUS işlemleri yapılabilir.

Safra taşları nedeniyle pankreatit geçiren tüm hastalarda kolesistektomi yapılmalıdır(115). Çalışmalar ise safra çamurunun da pankreatite yol açabileceğini ve bu hastalarında kolesistektomiden fayda görececeklerini göstermiştir(116, 117).

Hipertrigliseridemi ve hiperkalsemiye sekonder pankreatit atakları geçiren hastalar için gerekirse medikal tedavi uygulanmalı ve altta yatan etyoloji aydınlatılmaya çalışılmalıdır.

Alkole bağlı pankreatit hastalarında ise mutlaka alkolün bırakılması sağlanmalı gerekirse medikal ve psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

Özetle akut pankreatit tedavisi hastane yatışı gerektiren ve hasta bazı değerlendirilmesi gereken bir süreçtir.

2.5. SERUM AMİLOİD A (SAA)

Serum Amiloid A 15 kilo dalton büyüklüğünde pozitif akut faz proteinlerinden biridir(118). İlk olarak 1980lerin başında HDL'den izole edildi(119). SAA 11.kromozomun kısa kolunda kodlanır. Enfeksiyonlar, travma, malignite durumlarında kandaki seviyeleri yükselebilir(120, 121). TNF alfa, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler SAA sentezini artırır. Başta karaciğer olmak üzere birçok organdan salgılanır (122). SAA1, SAA2, SAA3, SAA4 olmak üzere dört adet izoformu dolaşımda mevcuttur. SAA1 ve SAA2 inflamasyon mevcudiyetinde karaciğerden sentezlenir. SAA3 ise karaciğer dışı dokulardan sentezlenir(120). SAA4 ise inflamasyondan minimal etkilenir ve HDL'nin yapısında bulunur. SAA seviyeleri inflamasyon başladıktan 2-3 saat sonra kanda yükselmeye başlar, 24.saatte maksimum olur 48.saatten sonra kandaki seviyesi düşmeye başlar. SAA düzeyinin bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den daha önce arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(123). SAA normal dokularda da gösterilmiştir ve muhtemelen normal dokularda da düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir. Üzerinde heparin, heparan sülfat, kalsiyum ve laminin için bağlanma bölgeleri bildirilmiştir(124). Ayrıca immünmodülatör ve kemotaktik özellikleri de vardır. SAA proteinleri, spesifik reseptörlerle etkileşime girer ve metaloproteinazlar yoluyla doku yeniden şekillenmesinde, aterosklerozda

lokal doku değişikliklerinde, kanser metastazında, akciğer iltihabında, anne-fetüs sağlığında ve bağırsak fizyolojisinde rol oynar(125).

Yapılan alışmalar SAA'nın koroner arter hastalığı, ülseratif kolit, enfeksiyonlar, romatoid artrit, Crohn hastalığı gibi bir dizi inflamatuvar durumda hastalık aktivitesinin objektif bir laboratuvar göstergesi olduğunu göstermektedir(126-130). Transplantasyon yapılan hastalarda allogreft reddinin en duyarlı göstergesi olduğu bilinmektedir(131, 132).

SAA CRP'den daha dinamik ve hızlı yanıt oluşturması sebebiyle hastalık aktivitesini daha iyi yansıtabilir(133-135).

İnflamasyon durumunda SAA HDL'ye bağlanarak kanda dolaşır. HDL'ye bağlanması ile birlikte karaciğer dokusuna afinitesi azalır. İnflamasyon bölgesindeki makrofajlar ve nötrofillere afinitesi artar. Böylelikle inflamasyon bölgesindeki fagositoza ve savunma hücrelerine yardımcı olur(136). Yapılan bir başka çalışmada ise SAA'nın GM-CSF ve IL-4 tarafından indüklenen dendritik hücre farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir(137).

SAA pek çok inflamatuvar hastalık zemininde kandaki seviyesi artar bazal seviyesi olan 1-5ng/ml düzeyinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yapılan bir çalışmada ise pankreatit şiddetini değerlendirmede SAA'nın duyarlılığı PCT ve CRP'ninkinden anlamlı olarak daha yüksek iken, PCT ve CRP'nin özgülüğü SAA'dan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(140).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 20/05/2021 ile 28/02/2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamız için Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca bilimsel ve etik açıdan uygunluğu 05/05/2021 tarih ve E2-21-488 sayı numarası ile oy birliği ile kabul görmüştür.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Tez çalışmamıza 20/05/2021 ile 28/02/2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesine yatışı gerçekleştirilen; 18 yaş üstü, akut pankreatit tanısı konulan gönüllüler dahil edildi.

Tanı anında bilinen malignite, gebelik, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, covid 19 enfeksiyonu ve çalışma sırasında malignite saptanan kişiler çalışmadan dışlandı.

3.2. KLİNİK PARAMETRELER

Çalışmaya alınan hastalarda klinik olarak; yaş, cinsiyet, ek hastalıklarının olup olmadığı(DM, HT, KBH, Kalp hastalığı, Akciğer hastalığı), hastaneye hangi şikayet ile başvurduğu, karın ağrısının olup olmadığı, semptomların kaçınıcı saatinde hastaneye başvurduğu, daha önce pankreatit geçirme öyküsünün olup olmadığı, kronik pankreatit öyküsünün olup olmadığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı, yatışı yapılan klinik tarafından hangi etyoloji ile takip edildiği, başvuru ve 48.saatteki ateş, tansiyon, nabız, satürasyon değerleri, GKS skorları, antibiyotik başlanıp başlanmadığı, antibiyotik başlandı ise hangi nedenle başlandığı, kolesistit olup olmadığı, kolanjit olup olmadığı, ERCP yapıp yapılmadığı, PTK yapıp yapılmadığı, yeniden beslenmeye ne zaman başlandığı, hastanede yatış günü, yoğun bakım ihtiyacı gelişip gelişmediği , yoğun bakımda yattı ise yatış günü ve yatışı boyunca mortalite gelişip gelişmediği bakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların etyolojik nedenleri; safra kesesi kaynaklı, etilik, idiopatik, pankreas divisium, anatomik patolojiler, ilaç, post-ercp, hiperlipidemi, kistik fibrosis, otoimmün pankreatit ve genetik kaynaklı olmak üzere 11 adet alt gruba ayrıldı. Daha önceden pankreatit geçiren hastalar tekrarlayan pankreatit alt grubuna alındı.

Hastaların epikrizleri incelenerek antibiyotik alma sebepleri; ampirik, kolesistit, kolanjit, idrar yolu enfeksiyonu, post ercp, nekroz, WON, enfekte WON, sepsis, bakteriyemi, pnömoni alt gruplarına ayrıldı.

Çalışmamızda komplikasyonlar psödokist, WON, ven trombozu, peripankreatik sıvı koleksiyonu, nekrotik sıvı koleksiyonu, psödoanevrizma alt gruplarına alındı. Ekstrapankreatik komplikasyonlar ise altta yatan hastalığı aktivasyonu ve pankreatit ilişkili ARDS, sepsis, septik şok, organ yetmezliği olarak alındı. Hastaların akut pankreatit skorum sistemlerinden; APACHE II, SIRS skoru, BISAP ve revize Atlanta skorlamaları hesaplandı.

Hastaların tanısı ve yatış süresi boyunca yapılan radyolojik görüntülemeleri incelendi. Tomografi çekilip çekilmediği tarandı. Ayrıca yapılan ek radyolojik görüntülemeler (USG, BT, MR, MRCP, PAAC, ERCP, EUS) ile komplikasyonlar tarandı. Yapılan görüntülemelere göre hastalar morfolojik olarak interstisyel ve nekrotizan pankreatit olarak iki alt gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar hafif, orta ve ciddi pankreatit olmak üzere üç alt gruba da ayrıldı.

3.3. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Hastalarımızda bakılan laboratuvar parametreleri; ilk 24 saatte kandan alınan serum amiloid a düzeyi, yatışında alınan; glukoz, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, amilaz, lipaz, üre, kreatinin, LDH, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, hemogram, CRP, prokalsitonin, d-dimer, kan gazı değerleri, trigliserid, hdl, ldl, hba1c, bnp, değerleri not edildi. Üre, kreatinin, LDH, albümin, CRP, prokalsitonin ve hemogram değerleri ise 0-24-48. saatlerde tekrar not edildi. Yatışı boyunca alınan kan örneklerindeki en yüksek CRP değerleri de not edildi.

3.4. ÇALIŞMA DİZAYNI

Akut pankreatit tanısı ile hastane yatışı gerçekleştirilen hastalar ve bir yakını çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Hastalardan yatışlarının ilk 24 saatinde kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri uygun şartlarda taşınarak hastanemiz iç hastalıklarında görevli laborantımız tarafından santrifüj edilip -80 derecedeki buzdolabında saklandı. Çalışma sonunda hastanemiz Ankara Şehir hastanesi laboratuvarında alınan kan örneklerinden serum amiloid a düzeyi çalışıldı. Çalışılan

kitlerin ücreti tarafımdan karşılandı. Serum amiloid A düzeyi ile komplikasyonlar ve hastalık ciddiyeti arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası peripankreatik komplikasyonlar (vasküler komplikasyonlar dahil), ikincil sonlanım noktaları ise ölüm, ciddi hastalık, nekroz gelişimi ve 1 hafta ve daha uzun yoğun bakım ihtiyacı idi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada istatistiksel değerlendirme için veri analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 26.0 istatistik programı kullanıldı. Niceliksel sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uyduğu gösterilen sürekli değişkenlerde aritmetik ortalamaları $\pm$ standart sapma (SS) değerleri, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerde ortanca (25. ila 75. persentil) ile gösterildi. Niteliksel (nominal) değişkenlerde ise tanımlayıcı istatistikler olgu sayısı ve yüzdesi ile ifade edildi. Sürekli sayısal değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılımlılarda Student-T testi, normal dağılımlı olmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin analizinde ise Pearson'un Ki-Kare testi kullanıldı. 2x2 boyutundaki çapraz tablolarda alanların en az birinde beklenen frekans 5'in altında saptandığı durumlarda bu verilerin karşılaştırılması Fisher'in kesin testi kullanılarak yapıldı. Birincil sonlanım noktasını öngörmede $p < 0,1$ düzeyinde anlamlı bulunan parametreler tek değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ olan parametreler ayrıca kademeli çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi ve bağımsız risk faktörleri saptandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, bu parametreler için %95 güven aralığı (GA) ile göreceli olasılıklar oranı (Odds ratio - OR) hesaplandı. Çok değişkenli modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler için Youden indeks yöntemi ile uygun kesme değerleri belirlendi. Bu uygun kesme değerlerinde duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri (PTD), negatif tahmin değeri (NTD) ve doğruluk hesaplandı ve risk analizi yapıldı. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları için parametrelerin Eğri altındaki alan (EAA) değerleri %95 GA içinde receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ile hesaplandı ve bu değerler ikili olarak karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar için anlamlı farklılık kriteri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. GENEL DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Araştırmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $55,52 \pm 17,66$ olup popülasyon 137 (%51,7) kadın, 128 (%48,3) erkek toplam 265 hastadan oluştu. Çalışmamıza dahil edilen 280 hastanın takipte 15'i malignite tanısı aldığı için çalışmadan dışlandı. Hastaların semptom başlangıcından, hastaneye başvuru arasındaki sürenin ortancası 24 (12-72) saat idi. 53 (%20) hastanın daha önceden tekrarlayan pankreatit öyküsü mevcutken, 21 (%7,9) hastanın kronik pankreatit tanısı mevcuttu. 65 (%24,5) hastada sigara kullanımı 30 (%11,3) hastada alkol kullanımı mevcuttu.

Popülasyonda 105 hastada (%39,6) hipertansiyon, 75 hastada (%28,3) diyabetes mellitus, 55 hastada (%20,8) kalp hastalığı, 21 hastada (%7,9) akciğer hastalığı, 17 hastada (%6,4) ise eşlik eden kronik böbrek hastalığı mevcut idi.

Başvuru vital bulgularından saturasyon ortanca değeri %95(94-97), nabız ortanca değeri 80atım/dk (72-90), sistolik arter basıncı ortanca değeri 125mmHg (111,5-138), diyastolik arter basıncı ortancası 70 mmHg(60-80), ortalama arter basıncı ortanca değeri 90mmHg (80-98,17) idi.

48 (%18,1) hasta yatışında SIRS kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların tekrar beslenme zamanı ortanca değeri 48 (36-72) saattir. 40 (%15,1) hastada eşlik eden kolesistit, 56 (%21,1) hastada eşlik eden kolanjit mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen etyoloji 170 hasta (%64,2) ile biliyer hasta grubu idi. Biliyer hasta grubuna mikrolitiazis sebebi ile akut pankreatit geçirdiği belirlenen hastalar da dahil edildi. Diğer etyolojik sebepler 14 (%5,3) hastada alkol, 9 (%3,4) hastada hipertrigliseridemi, 11(%4,2) hastada post ercp, 4 (%1,5) hastada pankreas divisum, 1 hasta ilaç ilişkili, 1 hastada ise pankreasın anatomik anormalliği, 1 hastada kistik fibrozis, 1 hastada herediter pankreatit (SPINK mutasyonu) olarak bulundu. 53 (%20) hasta ise idiopatik pankreatit olarak değerlendirildi. Genel demografik ve klinik özellikler tablo 1 de gösterilirken, genel laboratuvar bulguları tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Genel demografik ve klinik özellikler

Parametreler	Tüm hastalar N=265 (%)
Cinsiyet	
Kadın	137 (%51,7)
Erkek	128 (%48,3)
Yaş	55,52 ± 17,66
Semptom başlangıç zamanı (saat)	24(12-72)
Tekrarlayan pankreatit varlığı	53 (%20)
Kronik pankreatit	21 (%7,9)
Sigara kullanımı	65 (%24,5)
Alkol kullanımı	30 (%11,3)
Eşlik eden hastalıklar	
Hipertansiyon	105 (%39,6)
Diyabetes mellitus	75 (%28,3)
Kalp hastalığı	55 (%20,8)
Akciğer hastalığı	21 (%7,9)
Kronik böbrek hastalığı	17 (%6,4)
Başvuru vital bulguları	
Saturasyon, %	95 (94-97)
Nabız, atım/dak	80 (72-90)
Sistolik arter basıncı, mmHg	125 (111,5-138)
Diyastolik arter basıncı, mmHg	70 (60-80)
Ortalama arter basıncı, mmHg	90 (80-98,17)
SIRS varlığı	48 (%18,1)
Tekrar beslenme zamanı, saat	48 (36-72)
Eşlik eden kolesistit	40 (%15,1)
Eşlik eden kolanjit	56 (%21,1)
Etyoloji	
İdiopatik	53 (%20)
Biliyer (mikrolitiazis dahil)	170 (%64,2)
Alkol	14 (%5,3)
Hipertrigliseridemi	9 (%3,4)
Post-ERCP	11 (%4,2)
İlaç ilişkili	1 (%0,4)
Pankreas divisum	4 (%1,5)
Pankreasın anatomik anormalliği	1 (%0,4)
Kistik fibrozis	1 (%0,4)
Hereditör pankreatit	1 (0,4)

Tablo 2. Çalışma popülasyonuna ait laboratuvar bulgularının dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar N=265 (%)
Beyaz küre (10 ⁹ /L)	10,61 (8,34-13,845)
Nötrofil (10 ⁹ /L)	8,44(6,21-11,695)
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,13(0,78-1,705)
Monosit (10 ⁹ /L)	0,51 (0,36-0,655)
Hemoglobin (g/dL)	13,82 ± 2,02
Hematokrit, %	41,95 ± 5,73
Trombosit (10 ⁹ /L)	266 (210,5-315,5)
Kan şekeri (mg/dl)	115 (96-147)
Kan üre azotu (mg/dl)	15,0737 (11,9843-21,9526)
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (0,66-1,035)
Sodyum (mEq/L)	139,2 (137,75-140,75)
Potasyum (mEq/L)	4,1 (3,8-4,485)
Kalsiyum (mg/dL)	9,1 (8,67-9,5)
Albumin (g/dL)	43,61 (40,285-45,835)
Amilaz (U/L)	785 (343,5-1813)
Lipaz (U/L)	1418 (524,45-2470,5)
Alanin aminotransferaz (U/L)	113 (30-356,5)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	115 (30-285,5)
Alkalen fosfataz (U/L)	124 (87-197)
Gamma-glutamil transpeptidaz (U/L)	154 (42-394,5)
Total bilirubin (mg/dL)	1,25 (0,685-2,9)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,56 (0,2-1,7)
Laktat dehidrojenaz (U/L)	315 (243-420)
C- reaktif protein (mg/L)	55 (22-125)
Prokalsitonin (µg/L)	0,11 (0,04-0,515)
Serum amiloid A (mg/dl)	13,64 (2,7145-30)
Trigliserid (mg/dL)	114 (78-163,75)

4.2. ÖNEMLİ KLİNİK TAKİP PARAMETRELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların 242'si (%91,3) interstisyel pankreatit 23'ü (%8,7) nekrotizan alt tipindeydi. Hastaların komplikasyonları incelendiğinde 170 (%64,2) hastada komplikasyon yoktu, 95 (%35,8) hastada ise komplikasyon mevcuttu. Lokal komplikasyonlar incelendiğinde peripankreatik sıvı koleksiyonu olan 27 hasta (%10,2), akut nekrotik koleksiyon olan 5 (%1,9) hasta, psödokist olan 9 (%3,4) hasta, 18 hastada (%6,8) ise WON mevcuttu. 11(%4,2) hastada ise peripankreatik vasküler komplikasyonlar mevcuttu ve bu hastaların hepsi splanknik venöz tromboz olan hastalardı. Hastalarımızın 46'sında (%17,4) görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen plevral effüzyon mevcuttu. Hastaların 100 'ü (%37,7) en az bir defa yoğun bakımda yatmıştır. Yoğun bakım yatış süresi ortancası 3 (2-6,75) gündü. 25 (%9,4) hastada uzamış yoğun bakım sıklığı (≥7 gün) mevcuttu. Hastalarımızın 8'i (%3) yatışı esnasında vazopressör destek aldı.

Hastalar ciddiyet için revize Atlanta skorlamasına göre sınıflandırıldı. 171 hasta (%64,5) hafif pankreatit, 72 (%27,2) hasta orta derecede şiddetli pankreatit, 22 (%8,3) hasta ise ağır şiddetli pankreatit olarak sınıflandırıldı. 8 (%3) hasta takipte ex oldu.

Skorlama sistemlerinden Ranson, BISAP ve APACHE II kullanıldı. Ranson için ortalama değer 2(1-3), BISAP için ortalama değer 1(0-1), APACHE II için ise ortalama değer 6(3-10) idi. Klinik takip parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma popülasyonuna ait önemli klinik takip parametreleri

Parametreler	Tüm hastalar N=265 (%)
Morfolojik alt tip	
İnterstisyel	242 (%91,3)
Nekrotizan	23 (%8,7)
Komplikasyonlar	
Yok	170 (%64,2)
Var	95 (%35,8)
Peripankreatik lokal komplikasyonlar	
Peripankreatik sıvı koleksiyonu	27 (%10,2)
Akut nekrotik koleksiyon	5 (%1,9)
Psödokist	9 (%3,4)
WON	18 (%6,8)
Peripankreatik vasküler komplikasyonlar	
Splanknik venöz tromboz	11 (%4,2)
Psödoanevrizma	0 (%0,0)
Sistemik komplikasyonlar	48 (%18,1)
Plevral effüzyon	46 (%17,4)
Hastane yatış uzunluğu, gün	
Yoğun bakım yatışı sıklığı	100 (%37,7)
Yoğun bakım yatış uzunluğu, gün	3 (2-6,75)
Uzamış yoğun bakım yatışı sıklığı (≥7 gün)	25 (%9,4)
Vazopressör destek	8 (%3)
Ciddiyet	
Hafif	171 (%64,5)
Orta derecede şiddetli	72 (%27,2)
Ağır şiddetli	22 (%8,3)
Ölüm	8 (%3)
Skorlama sistemleri	
Ranson	2 (1-3)
BISAP	1 (0-1)
APACHE II	6 (3-10)

4.3. PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN KLİNİK TAKİP PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların klinik takip parametrelerinin peripankreatik komplikasyonlar ile ilişkisi Tablo 4 de incelenmiştir. Peripankreatik komplikasyon grubunda hastane yatış süresi ortalama değeri 11,5(7-17,25) gün, peripankreatik komplikasyon olmayan grupta

ise ortalanca değer 8(5-11) gündü. Her iki grup karşılaştırıldığında peripankreatik komplikasyon grubunda istatistiksel olarak da hastane yatışının anlamlı bir şekilde uzadığı saptanmıştır (p değeri <0,001).

Uzamış yoğun bakım yatışının peripankreatik komplikasyon varlığı ile ilişkisi anlamlı bulundu (p=0,011). Peripankreatik komplikasyonu bulunan hastaların %17,7 si uzamış yoğun bakım yatışına sahipken, diğer grubun %6,9 unda uzamış yoğun bakım yatışı vardı. Diğer bulgular açısından peripankreatik komplikasyonu olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Peripankreatik komplikasyon için klinik takip parametrelerinin karşılaştırılmaları

Değişkenler	Peripankreatik komplikasyon (+), n=62	Peripankreatik komplikasyon (-), n=203	P değeri
Nekrotizan alt tip	23 (%37)	0 (%0)	<0,001
Plevral effüzyon	12 (%19,4)	34(%16,7)	0,635
Hastane yatış uzunluğu, gün	11,5 (7-17,25)	8 (5-11)	<0,001
Yoğun bakım yatış sıklığı	27 (%43,5)	73 (%36)	0,281
Yoğun bakım yatış uzunluğu, gün	5 (2-9)	3 (2-5)	0,083
Uzamış yoğun bakım yatış sıklığı (≥7 gün)	11 (%17,7)	14 (%6,9)	0,011
Vazopressör destek	2 (%3,2)	6 (%3)	1,000
Ciddiyet			
Hafif	1 (%1,6)	170 (%83,7)	<0,001
Orta	54 (%87,1)	18 (%8,9)	
Ciddi	7 (%11,3)	15 (%7,4)	
Mortalite	2 (%3,2)	6 (%3)	1,000
Skorlama sistemleri			
Ranson	2 (1-4)	2 (1-3)	0,206
BISAP	0,5 (0-2)	1 (0-1)	0,993
APACHE II	5 (3-9)	6 (3-11)	0,301

Tablo 5'te peripankreatik komplikasyonlar ile ilişkili olabilecek diğer parametreler karşılaştırılmıştır. Peripankreatik komplikasyon grubunda ortalama yaş 51,47 ± 15,73 komplikasyon olmayan grupta ise 56,76 ± 18,06 olarak saptanmıştır (p değeri=0,039).

Peripankreatik komplikasyon olan 62 hastanın 18'inde (%29) SIRS varlığı mevcuttu. Komplikasyon olmayan grupta ise 30 hastada SIRS mevcuttu. Yapılan analizde SIRS varlığı peripankreatik komplikasyon ile ilişkili olarak saptanmıştır (p değeri=0,011).

Tekrar beslenme zamanı da peripankreatik komplikasyon ile anlamlı olarak ilişkili saptandı (p değeri=0,015). Peripankreatik komplikasyon grubunda ortalama değer 54 saat komplikasyon olmayan grupta ise 48 saat idi.

Beyaz küre sayısı peripankreatik komplikasyon grubunda ortalama değer $12,055(8,83-15,15) \times 10^9/L$ komplikasyon olmayan grupta ise ortalama değer $10,48(8,17-13,53) \times 10^9/L$ idi. Yapılan analizde beyaz küre yüksekliği peripankreatik komplikasyon ile anlamlı farklılık saptanmıştır (p değeri= 0,035).

Nötrofil sayısı komplikasyon grubunda ortalama değer $9,515(6,97-12,67) \times 10^9/L$ olarak , komplikasyon olmayan grupta ise $8,17(6,01-11,13) \times 10^9/L$ olarak saptandı. Nötrofil sayısı peripankreatik komplikasyon ile ilişkili saptanmıştır(p değeri=0,02).

Kan glukozu peripankreatik komplikasyon grubunda $126(103-170,25)$ mg/dl ortalama değer olarak, peripankreatik komplikasyon olmayan grupta ise $112(95-137)$ mg/dl ortalama değer olarak saptandı. Yapılan analizde kan glukozu düzeyleri her iki grupta anlamlı olarak farklı saptandı (p değeri=0,02).

Komplikasyon olan grupta ALP ortalama değeri $115,5(83-174)$ U/L olmayan grupta ise ortalama değer $138(89-211)$ U/L olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptandı (p değeri=0,049). Total bilirubin (p değeri=0,018) ve direkt bilirubin (p değeri=0,014) değerlerinde de her iki grup arasında anlamlı farklı olarak saptandı.

Komplikasyon grubunda CRP ortalama değeri $82,5(33,25-177,5)$ mg/L, komplikasyon olmayan grupta ise $48(20-108)$ mg/L idi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p değeri=0,002).

Peripankreatik komplikasyon grubunda SAA düzeyi ortalama değeri $30(11,5525-30)$ mg/dl, komplikasyon olmayan grupta ise $9,667(1,95-30)$ mg/dl olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p değeri <0,001).

Tablo 5. Peripankreatik komplikasyon ile ilişkili olabilecek parametrelerin karşılaştırılmaları

Parametreler	Peripankreatik komplikasyon (+), n=62	Peripankreatik komplikasyon (-), n=203	P değeri
Erkek cinsiyet	33 (%53,2)	95 (%46,8)	0,375
Yaş	51,47 ± 15,73	56,76 ± 18,06	0,039
Semptom başlangıç zamanı	24 (12-72)	24 (12-72)	0,939
Tekrarlayan pankreatit	5 (%8,1)	16 (%7,9)	0,095
Kronik pankreatit	5 (%8,1)	16 (%7,9)	1,000
Saturasyon, %	96 (94-97)	95 (94-97)	0,638
Nabız, atım/dak	82 (76-93,5)	80 (71-89)	0,078
Ortalama arter basıncı, mmHg	93,33 (82,75- 99,5)	89 (79,33-96,67)	0,089
SIRS varlığı	18 (%29)	30 (%14,8)	0,011
Tekrar beslenme zamanı, saat	54 (48-72)	48 (24-72)	0,015
Eşlik eden kolesistit	5 (%8,1)	35 (%17,2)	0,077
Eşlik eden kolanjit	8 (%12,9)	48 (%23,6)	0,070
Safra taşı etyolojisi	40 (%64,5)	130 (%64,0)	0,945
Beyaz küre (10 ⁹ /L)	12,055 (8,8375-15,155)	10,48 (8,17-13,53)	0,035
Nötrofil (10 ⁹ /L)	9,515 (6,975-12,6725)	8,17 (6,01-11,13)	0,02
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,095 (0,6825-1,7925)	1,13 (0,79-1,62)	0,599
Hematokrit (%)	43,16 ± 6,08	41,57 ± 5,58	0,056
Trombosit (10 ⁹ /L)	280 (224,5-331)	262 (204-310)	0,068
Kan glukozu (mg/dl)	126 (103-170,25)	112 (95-137)	0,02
Kan üre azotu (mg/dl)	15,4704 (11,9843-23,4425)	14,98 (11,9843-21,9339)	0,817
Kreatinin (mg/dl)	0,82 (0,69-1,0475)	0,8 (0,65-1,03)	0,602
Kalsiyum (mg/dL)	9,2 (8,685-9,6)	9,1 (8,63-9,5)	0,39
Albumin (g/dL)	43,73 (41,74-45,433)	43,455 (40,238-46)	0,936
Amilaz (U/L)	875 (277,75-2287,5)	778 (354-1700)	0,593
Lipaz (U/L)	1591 (376,03-2843,25)	1346 (556-2301)	0,493
Alanin aminotransferaz (U/L)	45 (22-301)	135 (33-358)	0,067
Aspartat aminotransferaz (U/L)	64,5 (25,5-258,5)	127 (37-288)	0,147
Alkalen fosfataz (U/L)	115,5 (83-174)	138 (89-211)	0,049
Gamma-glutamil transpeptidaz (U/L)	118,5 (31,5-329,25)	171 (46-407)	0,181
Total bilirubin (mg/dL)	0,915 (0,59-1,8)	1,32 (0,7-3,12)	0,018
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,39 (0,17-1,01)	0,6 (0,2-1,94)	0,014
Laktat dehidrojenaz (U/L)	327,5 (244,5-506)	307 (242,5-418)	0,595
C-reaktif protein (mg/L)	82,5 (33,25-177,5)	48 (20-108)	0,002
Prokalsitonin (µg/L)	0,1 (0,05-0,5525)	0,11 (0,04-0,51)	0,968
Serum amiloid A (mg/dl)	30 (11,5525-30)	9,667 (1,95-30)	<0,001

4.4. PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ

Peripankreatik komplikasyon için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Buna göre, birçok parametre tek değişkenli analizde peripankreatik komplikasyonla ilişkili iken, yaş, SIRS varlığı, tekrar beslenme zamanı, kan glukozu ve serum amiloid A çok değişkenli analizde peripankreatik komplikasyon için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz tablo 6 da gösterilmektedir.

Tablo 6. Peripankreatik komplikasyon için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Parametreler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Yaş	0,983 (0,967-0,999)	0,040	0,972 (0,954-0,990)	0,002
Tekrarlayan pankreatit	1,752 (0,902-3,405)	0,098		
Nabız		0,076		
Ortalama arter basıncı		0,082		
SIRS varlığı		0,012	2,322 (1,102-4,888)	0,027
Tekrar beslenme zamanı		0,013	1,016 (1,002-1,030)	0,025
Eşlik eden kolesistit		0,085		
Eşlik eden kolanjit		0,074		
Beyaz kan hücresi		0,017		
Hematokrit		0,058		
Platelet		0,190		
ALP		0,163		
T.bilirubin		0,050		
Kan glukozu		0,021	1,007 (1,001-1,012)	0,016
CRP		0,002		
Prokalsitonin		0,433		
Serum amiloid A		0,001	1,012 (1,001-1,022)	0,032

4.5. PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİNİN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI

Peripankreatik komplikasyon için bağımsız risk faktörleri olan yaş, tekrar beslenme zamanı, kan glukozu ve serum amiloid A için Youden metoduna göre uygun kesme değerleri sırasıyla 67 yıl, 48 saat, 135 mg/dL ve 25,66 mg/dl olarak belirlendi. Buna göre yaşı ≤ 67 olanlar olmayanlara göre yaklaşık 2,19 kat (OR: 2,19; %95 GA: 1,09-4,39), SIRS olanlar olmayanlara göre yaklaşık 2,36 kat (OR: 2,36; %95 GA: 1,20-4,62), tekrar beslenme zamanı ≥ 48 saat olanlar olmayanlara göre 2,39 kat (OR: 2,39; %95 GA: 1,19-4,77), kan glukozu ≥ 135 mg/dL olanlar olmayanlara göre 2,07 kat (OR: 2,07; %95 GA: 1,15-3,74) ve serum amiloid A $\geq 25,66$ mg/dl olanlar olmayanlara göre 4,24 kat (OR: 4,24; %95 GA: 2,32-7,75) artmış peripankreatik komplikasyon riskine sahipti. Tablo 7, bağımsız öngörücülerin tahmin performanslarını göstermektedir.

Tablo 7. Peripankreatik komplikasyon için bağımsız risk faktörlerinin uygun kesme değerlerindeki tahmin performansları

Değişken	Kesme değeri	OR (%95 GA)	Duyarlılık	Özgüllük	PTD	NTD	Doğruluk
Yaş	67 yıl	2,19 (1,09-4,39)	%80,6	%34,5	%27,3	%85,4	%45,3
SIRS varlığı	-	2,36 (1,20-4,62)	%29,0	%85,2	%37,5	%79,7	%72,1
Tekrar beslenme zamanı	48 saat	2,39 (1,19-4,77)	%80,6	%36,5	%27,9	%86,0	%46,8
Kan glukozu	135 mg/dL	2,07 (1,15-3,74)	%43,5	%72,9	%32,9	%80,9	%66,0
Serum amiloid A	25,66 mg/dL	4,24 (2,32-7,75)	%66,1	%68,5	%39,0	%86,9	%67,9

PTD: pozitif tahmin değeri, NTD: negatif tahmin değeri

4.6. İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN SERUM AMİLOİD A’NIN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI

Serum amiloid A’nın 25,66 mg/dl kesme değerinde ikincil sonlanım noktaları için tahmin performansları hesaplandı. Buna göre, serum amiloid A ölümü anlamlı şekilde tahmin etmezken (OR: 1,54; %95 GA: 0,38-6,32), ciddi hastalığı, nekroz gelişimini ve uzamış yoğun bakım ihtiyacını anlamlı şekilde tahmin etti (sırasıyla, OR: 2,92; %95 GA: 1,18-7,24, OR: 6,41; %95 GA: 2,30-17,88 ve OR: 3,02; %95 GA: 1,28-7,11). Tablo 8, serum amiloid A’nın uygun kesme değerlerindeki tahmin performanslarını göstermektedir.

Tablo 8. SAA’nın uygun kesme değerinde* ikincil sonlanım noktaları için tahmin performansı

İkincil sonlanım noktası	OR (%95 GA)	Duyarlılık	Özgüllük	PTD	NTD	Doğruluk
Ölüm	1,54 (0,38-6,32)	%50,0	%60,7	%3,8	%97,5	%60,3
Ciddi hastalık	2,92 (1,18-7,24)	%63,6	%62,6	%13,3	%95,0	%62,6
Nekroz gelişimi	6,41 (2,30-17,88)	%78,3	%64,0	%17,1	%96,9	%65,2
Uzamış yoğun bakım ihtiyacı	3,02 (1,28-7,11)	%64,0	%62,9	%15,2	%94,4	%63,0

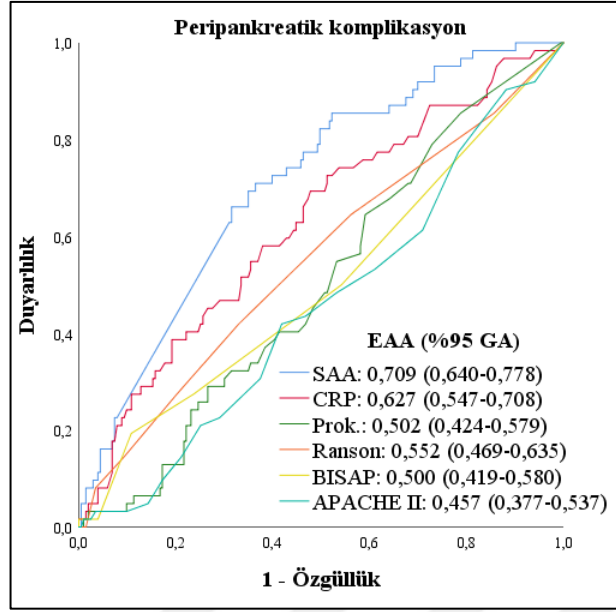
*SAA uygun kesme değeri 25,65

4.7. SERUM AMİLOİD A İLE CRP, PROKALSİTONİN VE SKORLAMA SİSTEMLERİNİN PERİPANKREATİK KOMPLİKASYON İÇİN EAA DEĞERLERİ VE ROC EĞRİLERİNİN İKİLİ KARŞILAŞTIRMALARI

Peripankreatik komplikasyon için serum amiloid A, CRP, prokalsitonin ve skorum sistemlerinin ROC eğrisi analizi ile EAA değerleri hesaplandı ve bu değerler ikili olarak karşılaştırıldı. Buna göre serum amiloid A ‘nın peripankreatik komplikasyon için EAA değeri 0,709 (%95 GA: 0,640-0,778) idi ve ikili karşılaştırmalarda CRP, prokalsitonin, Ranson skor, BISAP skor ve APACHE II skorum EAA’sından anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla p değerleri, 0,036, <0,001, 0,001, <0,001, <0,001). Serum amiloid A ve diğer parametrelerin peripankreatik komplikasyon için ROC eğrileri ve EAA değerleri tablo 9 ve Şekil 1 de gösterilmiştir.

Tablo 9. SAA ile CRP, prokalsitonin ve skorum sistemlerinin peripankreatik komplikasyon için EAA değerleri ve ROC eğrilerinin ikili karşılaştırmaları

İkili karşılaştırma	EAA vs. EAA (%95 GA)	EAA farkı (%95 GA)	z istatistik	P değeri
SAA vs. CRP	0,709 (0,640-0,778) vs. 0,627 (0,547-0,708)	0,082 (0,005-1,158)	2,098	0,036
SAA vs. prokalsitonin	0,709 (0,640-0,778) vs. 0,502 (0,424-0,579)	0,207 (0,124-0,291)	4,876	<0,001
SAA vs. Ranson	0,709 (0,640-0,778) vs. 0,552 (0,469-0,635)	0,157 (0,068-0,246)	3,470	0,001
SAA vs. BISAP	0,709 (0,640-0,778) vs. 0,500 (0,419-0,580)	0,209 (0,120-0,299)	4,569	<0,001
SAA vs. APACHE II	0,709 (0,640-0,778) vs. 0,457 (0,377-0,537)	0,252 (0,163-0,342)	5,512	<0,001



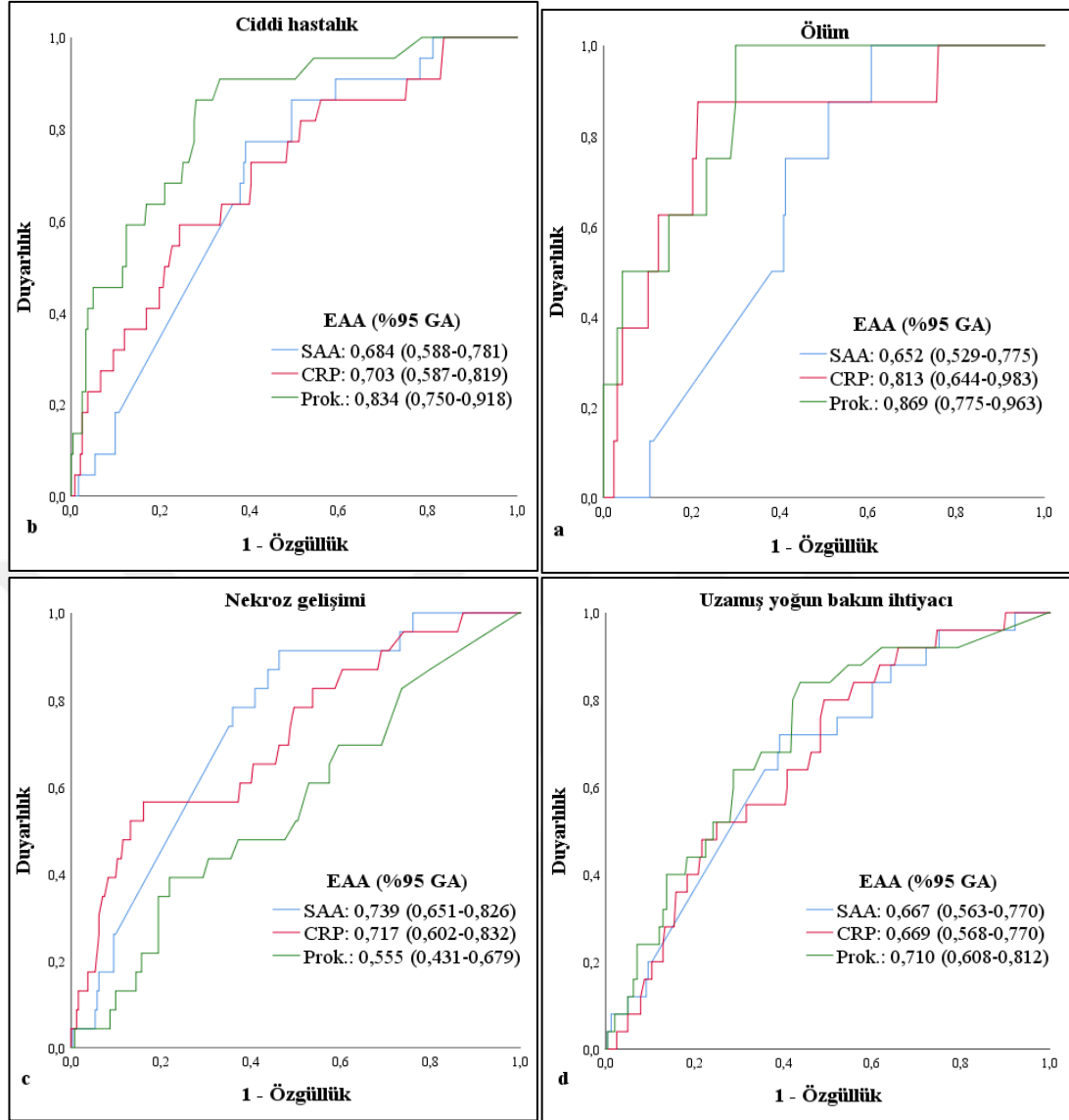
Şekil 1. Peripankreatik komplikasyon için parametrelerin tahmin yetenekleri

4.8. SERUM AMİLOİD A İLE CRP VE PROKALSİTONİN İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN EAA DEĞERLERİ VE ROC EĞRİLERİNİN İKİLİ KARŞILAŞTIRMALARI

Serum amiloid A, CRP ve prokalsitoninin ikincil sonlanım noktaları için EAA değerleri hesaplandı ve ikili olarak karşılaştırıldı. İkincil sonlanım noktaları için bu üç parametrenin tahmin performansları tablo 10 ve şekil 2 de gösterilmiştir.

Tablo 10. SAA ile CRP ve prokalsitonin ikincil sonlanım noktaları için EAA değerleri ve ROC eğrilerinin ikili karşılaştırmaları

İkili karşılaştırma	EAA vs. EAA (%95 GA)	z istatistik	P değeri
<u>Ölüm</u>			
SAA vs. CRP	0,652 (0,529-0,775) vs. 0,813 (0,644-0,983)	-1,768	0,077
SAA vs. prokalsitonin	0,652 (0,529-0,775) vs. 0,869 (0,775-0,963)	-2,384	0,017
<u>Ciddi hastalık</u>			
SAA vs. CRP	0,684 (0,588-0,781) vs. 0,703 (0,587-0,819)	-0,300	0,764
SAA vs. prokalsitonin	0,684 (0,588-0,781) vs. 0,834 (0,750-0,918)	-2,586	0,010
<u>Nekroz gelişimi</u>			
SAA vs. CRP	0,739 (0,651-0,826) vs. 0,717 (0,602-0,832)	0,341	0,733
SAA vs. prokalsitonin	0,739 (0,651-0,826) vs. 0,555 (0,431-0,679)	2,814	0,005
<u>Uzamış yoğun bakım ihtiyacı</u>			
SAA vs. CRP	0,667 (0,563-0,770) vs. 0,669 (0,568-0,770)	-0,041	0,967
SAA vs. prokalsitonin	0,667 (0,563-0,770) vs. 0,710 (0,608-0,812)	-0,786	0,432



Şekil 2. İkincil sonlanım noktaları için SAA, CRP ve prokalsitonin için tahmin performansları, (a) ölüm, (b) ciddi hastalık, (c) nekroz gelişimi ve (d) uzun süreli yoğun bakım ihtiyacı için

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, mortalitesi ve morbiditesi yüksek kabul edilen, gastrointestinal sistem hastalıkları içinde en yaygın hastane yatışına neden olan hastalıktır. Akut pankreatit, her ne kadar çok büyük olasılıkla hafif seyreder ve hastalar birkaç günlük yatışın ardından taburcu edilsede, küçük bir grup hastada hastalık ciddi seyirli olabilir hatta hastalar bu nedenle ölebilir. Hastalık ciddiyeti hafif, orta ve ciddi pankreatit olarak üçe ayrılır ve hastalık ciddiyeti arttıkça hem mortalite hem de komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Akut pankreatitte genel mortalite %5'in altındadır(33). Nekrotizan pankreatitli hastalarda mortalite %17, infekte nekroz gelişen hastalarda %30, steril nekroz gelişen hastalarda %12 bulunmuştur. Özetle peripankreatik komplikasyon gelişen hastalarda mortalite daha yüksektir.

Akut pankreatit patogenezi halen tam olarak aydınlatılamasa da temelde pankreas bezinin inflamasyonu ile karakterizedir(141). Yaşlanma genetik faktörlere de bağlı olarak immun sistemin cevabını etkiler. Doğal bağışıklık doğuştan gelen bir cevaptır ve yaşam boyu sürdürülmelidir. Hızlı ve etkili bir cevaptır. Doğal bağışıklığın en önemli aktörleri monosit, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve natural killer (NK) hücrelerdir(142, 143). Akut gelişen inflamasyona yanıt gençlerde yaşlılara göre daha yüksektir. Yaşa bağlı bağışıklık işlevselliği uzun süredir araştırılmaktadır ve en önemli paradigma yaşla beraber T hücre fonksiyonlarında azalmanın gösterilmesidir(144-146). Ayrıca azalmış bağışıklık fonksiyonları kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kırılgenlik sendromu gibi hastalıklardan sorumludur(144, 147-149). Yapılan bir çalışmada yaşlı hastalardaki kalça kırığı sonrası 6 aylık süreçte nötrofil fonksiyonlarında azalma gösterilmiştir(150, 151). Yaşlı vakalarda halihazırda olan bu immun-felç durumu inflamatuvar fonksiyonların daha da artmasını önleyerek koruyucu olabileceği düşünülmektedir(152). T hücre kusurlarının kökenine ilişkin çalışmalar yaş ilerledikçe dendritik hücre ve monosit/makrofajlar tarafından antijen sunumunun bozulduğu göstermiştir(153). Ayrıca bir çalışma ilerleyen yaşla birlikte monosit ve lenfositlerde hücre başına HLA moleküllerinin azaldığını göstermiştir(154). Derhovanessian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 85 yaş üstü hastalarda daha az CD8+ T hücresine sahip olmanın karşılanmayan proinflamatuvar yanıtı dolayısıyla daha uzun hayatta kalma

ile ilişkili olduğu görülmüştür(155). Literatürü taradığımızda yaş ile peripankreatik komplikasyonlar arasındaki ilişki için yapılmış bir çalışma bulamadık. Biz çalışmamızda yaşça daha genç hastalarda peripankreatik komplikasyonların anlamlı olarak daha çok görüldüğünü bulduk. Yaş ilerledikçe immun cevabın ve proinflamatuvar yanıtın azaldığı düşünülürse, hipotetik olarak yaşlı hastalarda inflamasyonun daha az şiddette olacağı söylenebilir ve bu nedenle, yaşlı hastalarda daha az sıklıkta peripankreatik komplikasyon gelişmiş olması mantıklı görünmektedir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) genellikle enfeksiyöz olan bir vücut hasarının neden olduğu güçlü bir enflamatuvar yanıtla karakterize edilebilen bir klinik sendromdur. Herhangi bir şikayet ile hastaneye başvuran hastada SIRS varlığı klinisyeni hastalık şiddetinin ilerlemesi konusunda uyanık tutmalıdır. SIRS sadece enfeksiyöz durumlarda oluşmaz. Pankreatit, yanıklar, travma, amniyotik sıvı embolisi, hava embolisi, yağ embolisi, myokard enfarktüsü gibi birçok enfeksiyöz olmayan durumda da SIRS gelişebilir. Akut pankreatitte ise bazı hastalarda yaygın peripankreatik inflamasyon ilişkili lokal ve sistemik komplikasyonlar gelişir. SIRS gelişimine aktive pankreas enzimleri (fosfolipaz, elastaz, tripsin vb.) ve inflamasyonlu pankreas dokusundan dolaşıma salınan sitokinler (tümör nekrozis faktör, trombosit aktive edici faktör) katkıda bulunur (16, 17). Ayrıca SIRS akut pankreatit şiddetini tahmin etmek için kullanılan skorlama sistemlerinden biridir(81). Ancak hiçbir skorlama sistemi mükemmel değildir. Her skorlama sisteminin birbirine üstünlükleri ve dezavantajları vardır(156, 157). Yapılan bir çalışmada ise ilk günden SIRS kriterlerini karşılayan hastaların daha ciddi hastalık ile karşı karşıya olduğunu göstermektedir. Özellikle ilk başvuru gününde üç ve dört SIRS kriterini karşılayan hastalar ciddi akut pankreatit ile ilişkilendirilmiştir(158). Ayrıca güncel rehberlerde, akut pankreatit yönetiminde ilk risk değerlendirmesi için SIRS kriterlerinin kullanılmasını önermektedir(105). International Association of Pancreatology (IAP)/American Pancreatic Association (APA) kılavuzları da başvurudaki ve 48 saat kalıcı SIRS tablosunun ciddi pankreatiti öngörmesini beklemektedir(94). Akut pankreatit inflamasyon aracılı bir hastalık olduğundan inflamasyon hastada kendisini sonrasında ateş yüksekliği, laboratuvar da lökositoz, taşikardi ve takipne olarak gösterir. Zaten bu klinik belirtiler de SIRS kriterlerinin parçalarıdır. Yapılan bir derlemede ise SIRS varlığının yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu

bulunmuştur(159). Ayrıca SIRS, peripankreatik komplikasyonla da ilişkili olabilir, çünkü peripankreatik komplikasyonların kaynağı peripankreatik inflamasyondur. Peripankreatik inflamasyonun indirekt göstergelerinden birisi de SIRS varlığıdır, ve peripankreatik komplikasyonu olan hastalarda daha çok sıklıkta SIRS gözlemlenmesi makul gözükmetedir. Bizim çalışmamızda ise hastalarda 0. Saatteki SIRS varlığı peripankreatik komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur.

Akut pankreatitte yeniden beslenme zamanı pankreatit semptomuna bağlı olarak değişebilir. Bulantı, kusma, ileus tablosu olmadığı sürece ve karın ağrısı tablosu yokluğunda 24 saat içinde tekrar beslenmeye başlanabilir. Oral alıma genellikle sulu yumuşak az yağlı gıdalar ile başlanır ve karın ağrısı olmadığı ve hastanın klinik durumu müsaade ettiği sürece oral alım kademeli olarak artırılır. Eckerwall ve arkadaşlarının 2007 yılında 60 hastada yaptıkları bir çalışmada hafif akut pankreatitli hastalar hemen oral besleme ve açlık olarak iki gruba ayrılmış. Gruplar yaş, cinsiyet, etyoloji, APACHE, ağrının başlamasında itibaren geçen süre ve başvuru anındaki amilaz değerlerine bakılarak karşılaştırılmış. Gruplar arasında amilaz, CRP, lökosit, gastrointestinal semptomların sayısı açısından anlamlı fark bulunmamış. Hastane kalış süresi (4 güne 6 gün) hemen oral alıma başlayan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuş(160). Ancak bu çalışma 60 hasta ile yapılan ve sadece hafif akut pankreatitli hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Li ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer randomize kontrollü çalışmada yine hafif pankreatitli hastalar erken beslenme ve rutin beslenme olarak ikiye ayrılmış. Erken beslenme grubunda hastanede kalış süresi anlamlı şekilde kısa bulunmuştur. Bu iki randomize kontrollü çalışmada da peripankreatik komplikasyonlar açısından hastalar irdelenmemiştir. Yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada ise orta ve ciddi şiddetli pankreatit hastaları erken beslenme ve konvansiyonel beslenme olarak iki gruba ayrılmış. 146 hastada yapılan bu çalışmada toplam hastanede kalış süresi erken oral beslenme grubunda daha kısa bulunmuş(161). Ancak oral alım başladıktan sonra hastanede kalış süresinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Taburcu olmadan önce karın ağrısı nüksü, organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyonlarda iki grup açısından fark bulunmamıştır. Akut pankreatitli 948 hastayı içeren 11 randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesinde ise hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde erken beslenmenin; gecikmiş yani yatıştan 48 saat sonra başlanan beslenmeye göre klinik yan etkilerin artmadığını ve

semptomların şiddetlenmediğini göstermiştir(104). Hafif ve orta dereceli pankreatitli hastalarda hastane yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlılığı ise beslenme protokollerinin ve sonuçların heterojen olması, çeşitli çalışmalarda hasta kayırma riskinin olmasıdır. Hollanda merkezli yapılan bir başka çalışmada ise ciddi pankreatit hastalarında acil servis başvurusundan 72 saat sonra oral beslenme ile ilk 24 saatte başlanan nazoenterik beslenme karşılaştırılmış (162). Ancak her iki grubun birbirine üstünlüğü bulunmamıştır. Akut pankreatitli hastalarda erken beslenmenin yararlarını belirlemek için ek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır(163). Bizim çalışmamızda ise tekrar beslenme zamanı peripankreatik komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Fakat literatürde beslenme zamanı ile peripankreatik komplikasyon gelişim riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bu açıdan çalışmamız, literatürdeki mevcut tek veriyi sunmaktadır. Fakat burada önemli bir notadan bahsetmek gerekir. Klinisyenler, genel durumu iyi olan ve inflamatuvar belirteçleri hızlı gerileyen hastalarda daha erken tekrar beslenmeye başlarken, genel durumu daha ciddi seyreden ve inflamasyonun daha şiddetli olduğu hastalarda tekrar beslenmeyi geciktirmiş olabilir. Bu nedenle erken beslenmeye başlayan hafif seyirli hastalarda peripankreatik komplikasyon mevcut bulunmazken, beslenmesi geciken şiddetli seyirli hastalarda peripankreatik komplikasyona daha sıklıkla rastlanmıştır. Bu bir seçim yanlılığıdır ve bu yanlılık sonuçları hatalı yorumlamamıza neden olmuş olabilir. Bundan dolayı, bu seçim yanlılığını ortadan kaldırmak için, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kandaki şeker homeostazı, temel olarak kanda glukozu düşüren insülin ve buna karşı kan glukozunu artıran kontrainsülin hormonlar (glukagon, kortizol, epinefrin, büyüme hormonu) tarafından düzenlenir. Bu hormonlar hepatik glukoz üretimini artırır ve periferik dokuların glukoz tüketiminin baskılar. Vücutta stres durumunda artan ve stres hormonu olarak bilinen kortizolün, özellikle ciddi inflamasyon varlığında daha çok artması beklenir. Bu nedenle kandaki yüksek glukozun, indirekt olarak stres belirteci olduğu söylenebilir. Ciddi inflamasyonun ciddi stresi doğurduğu varsayımından, akut pankreatitte başvurudaki kan şekeri yüksekliği ciddi inflamasyonu akla getirebilir. Ayrıca başvurudaki kan şekeri, parametre olarak ranson prognostik skorlama sisteminde de bulunmaktadır. Nitekim biz de, peripankreatik komplikasyon ile kan glukoz yüksekliği arasında tek değişkenli ve çok değişkenli

analizde ilişkili saptadık. Bunun nedeninin daha önce de belirttiğimiz gibi, kan şekeri yüksekliğinin daha fazla inflamasyonla ilişkili olması, daha fazla inflamasyonun da daha fazla peripankreatik komplikasyonu beraberinde getirmesi olarak değerlendirdik. Bu görüşü destekleyen 2250 hastanın uluslararası prospektif kohort çalışmasında ise hem başvuru sırasındaki hem de pik serum glukoz değeri; yaş, cinsiyet, bilinen DM ve akut pankreatit etyolojisini hesaba katarak akut pankreatit şiddeti ve mortalitesi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Şiddet, maksimal CRP, mortalite, sistemik ve lokal komplikasyonlar ile doza bağlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur(164). Hastane içi 7mmol/l kan şekeri 15 kat daha yüksek şiddetli pankreatit riski ile ilişkilendirilmiştir ve 5 kat mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. Japonya’da yapılan bir meta analizde ise tip2 DM’li hastaların akut pankreatit geliştiğinde mortalitesinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür(165). Diyabetik akut pankreatit hastalarının diyabeti olmayanlara göre %30 daha yüksek lokal komplikasyon riski olduğu görülmüştür. Yine Çin’de yapılan bir başka çalışmada ise artmış glukoz seviyelerinin akut pankreatitli ciddi hastalarda mortalite ilişkili olduğu gösterilmiştir(166).Ortalama glukoz 85-100 mg/dl aralığında olan hastalar en düşük hastane içi mortalite oranına sahiptir ve bu literatür verileri, çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda esas olarak hastalarda akut pankreatit hastalarının yatışının ilk 24 saatinde bakılan serum amiloid a düzeyleri ile hastalık ciddiyeti ve komplikasyonları öngördürmedeki rolünü inceledik. Serum amiloid a (SAA) proteini, akut inflamasyon durumunda sentezlenen akut faz reaktanlarından biridir. Enfeksiyon, travma, malignite gibi inflamatuvar durumlarda kandaki seviyesinde artış görülür. SAA daha önce birçok kez, akut inflamatuvar durumlarda (sepsis, ards, pankreatit, pnömoni), klinikte diğer çok kullandığımız parametreler olan CRP ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarıyla karşılaştırılmıştır.

Mayer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma SAA konsantrasyonu akut pankreatitte şiddetin erken bir belirteci olarak bulunmuş ve hastane başvurusunun ilk 24 saatinde CRP’den daha üstün bulunmuştur(2). Bu çalışmada 137 hafif 35 ciddi pankreatitli hasta mevcuttur. SAA seviyeleri ciddi pankreatitli hastalarda hafif pankreatitli hastalara göre ilk 24 saatte anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plazma CRP konsantrasyonu da ciddi pankreatitli hastalarda başvuru sırasında anlamlı olarak

yüksek olmasına rağmen, semptomların başlamasından 30-36 saat sonra şiddetli pankreatiti hafif pankreatitten ayırt edememiştir. Mayer ve arkadaşları, SAA seviyelerinin şiddeti CRP'den önemli ölçüde daha iyi öngördüğü ortaya saptamıştır (2).

Rau ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise SAA yine CRP ile karşılaştırılmış. CRP için gözlemlendiği gibi, nekroz, enfekte nekroz veya çoklu organ disfonksiyonu gibi komplikasyonlar gelişen hastalarda veya ölen hastalarda SAA anlamlı olarak daha yüksekti. SAA, nekrotizan pankreatit ile interstisyel ödematöz pankreatit arasında ayırım yapmada en iyi sonuçları elde etmiştir.

Ayrıca komplikasyonlar ile SAA, CRP, prokalsitonin ilişkisini inceledik. Literatürü incelediğimizde SAA düzeyleri ile akut pankreatit komplikasyonları arasında ilişkiyi inceleyen bir makaleye rastlamadık. Ancak akut pankreatit hastalık ciddiyeti ile SAA düzeyini karşılaştıran makaleler mevcuttu.

2000 yılında Pezzilli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SAA, prokalsitonin ve CRP değerleri akut pankreatit ciddiyetini belirlemede birbiri ile karşılaştırılmıştır(167). 31 hasta ile yapılan bu çalışmada 12 hasta ciddi 19 hasta hafif pankreatit olarak ayrılmış. SAA, prokalsitonin ve CRP değerleri başvuru anında ve takip eden beş gün boyunca ölçülmüş. Sonuç olarak pankreatit şiddetini değerlendirmede SAA'nın duyarlılığı CRP ve prokalsitoninden daha yüksek iken, prokalsitonin ve CRP'nin özgüllüğü SAA'dan daha yüksekti.

Bizim çalışmamızda da prokalsitonin ve CRP, ciddiyet ve mortalite tahmininde SAA'dan daha iyi tahmin performansına sahipti. Fakat bu durum, peripankreatik komplikasyonlar söz konusu olduğunda tam tersi olarak sonuçlandı. Yani SAA, peripankreatik komplikasyon gelişimini CRP ve prokalsitoninden daha iyi öngördü. Bununla beraber SAA, mevcut en çok kullanılan skarlama sistemlerinden olan Ranson, BISAP ve APACHE-II den de daha iyi şekilde peripankreatik komplikasyonları öngördü. Bundan dolayı, komplike ve zaman alıcı skarlama sistemlerinin kullanmak yerine, hızla çalışılabilen bir serum belirtecinin peripankreatik komplikasyonları tahmin etmede kullanılması daha uygun gözükmektedir. Bu nedenle SAA her ne kadar ölüm ve ciddiyeti öngörmede iyi bir prognostik belirteç olarak saptanmasa da akut pankreatitte ciddiyet ve mortalite ile doğrudan ilişkili olan peripankreatik komplikasyonları öngörmede oldukça

başarılıydı. Bu bize basit bir serum belirteci olan SAA'nın, umut vadeden bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ancak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalarla, bu önemli bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Çalışmanın tek merkezli olması, hasta popülasyonumuzun demografik çeşitliliğinin sağlanamaması nedeniyle önemli kısıtlılıklardan biridir. Fakat buna rağmen, çalışmanın yapıldığı merkez üçüncü basamak referans hastane olması nedeniyle, bu kısıtlılığın önemli bir etkiye sahip olmadığını düşünüyoruz. Ayrıca çalışmanın prospektif dizaynı ile ilişkili olarak, akut pankreatitli bazı hastaların, başvurusundan 48 saat sonra farkedilebilmesinden dolayı, bu hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Bu durum muhtemel bir yanlılığa neden olmuş olabilir ve bu muhtemel yanlılık bir diğer kısıtlılığımızdır. Diğer bir kısıtlılık, yeterince büyük bir örneklem boyutuna erişememiş olmamız olabilir. Bununla beraber, hastalığın doğası gereği, ciddi pankreatitli ve ölen hasta oranlarının az olması, yapılan komplike analizlerin doğruluğunu sorgulanabilir hale getirirse de peripankreatik komplikasyona sahip yeterince hasta mevcuttu ve gerek regresyon gerekse tahmin performans analizleri için yeterli örneklem sayısına sahiptik. Çalışmamızın her ne kadar önemli kısıtlılıkları olsa da akut pankreatit alanındaki diğer çalışmalara göre dikkate değer bir yanı da vardır. Yaptığımız literatür taramasında, SAA ile peripankreatik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren başka bir çalışmaya rastlamadık ve bu özelliğinden dolayı, çalışmamızın bu alandaki ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, akut pankreatit prognozu ile doğrudan ilişkili olan peripankreatik komplikasyon gelişimi ile ilişkili beş bağımsız parametre saptadık. Buna göre, <67 yaş, SIRS varlığı, tekrar beslenme zamanı>48 saat ve kan glukozu>135 mg/dL olanlar olmayanlara göre herbiri için yaklaşık 2 kat fazla peripankreatik komplikasyon riskine sahipken, SAA>25,66 mg/dL olanlar olmayanlara göre yaklaşık 4 kat peripankreatik komplikasyon riskine sahipti.

Umut verici yeni bir belirteç olan SAA, ölüm ve ciddiyeti öngörmedeki performansı tatmin edici değilken, peripankreatik komplikasyonları CRP, prokalsitonin ve mevcut skarlama sistemlerinden daha iyi öngördü. Yani özetle, akut pankreatitli hastayı kapsamlı olarak değerlendirdiğimizde, mortalite ve ciddiyet tahminini mevcut skarlama sistemleri ve CRP, prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarıyla yaparken, peripankreatik komplikasyon tahminini de SAA ile yapmak mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalarla, bu önemli bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Mayer J, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. 2002;89(2):163-71.
3. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Critical care medicine*. 2000;28(3):736-42.
4. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *Jama*. 2021;325(4):382-90.
5. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clinic proceedings*. 1988;63(5):466-73.
6. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27(4):286-90.
7. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas*. 2003;27(4):281-355.
8. 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.
9. Lindberg DA. Acute pancreatitis and hypertriglyceridemia. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*. 2009;32(2):75-82; quiz 3-4.
10. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion*. 1997;58 Suppl 1:46-9.
11. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedele B, Roth W, Ruthenburger M, Reinheckel T, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(6):773-81.
12. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1991;9:31-8.
13. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *The British journal of surgery*. 1990;77(11):1205-10.
14. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1996;219:20-3.
15. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1988;3(2-3):105-12.
16. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *The Gastroenterologist*. 1993;1(2):115-28.
17. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113(3):899-903.
18. Xiu F, Stanojcic M, Diao L, Jeschke MG. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:486403.
19. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45(2):311-6.
20. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *American journal of surgery*. 1994;167(1):201-6; discussion 6-7.

21. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2013;29(5):523-30.
22. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72.e11.
23. Vege S, Yadav D, Chari S, Talley N, Locke G, Saito YJBP. *GI epidemiology*. 2007;30:221-25.
24. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17 Suppl:S15-39.
25. Lindkvist B, Appellros S, Manjer J, Berglund G, Borgstrom A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2008;8(1):63-70.
26. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):603-9.
27. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Archives of internal medicine*. 2009;169(11):1035-45.
28. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(2):262-7.
29. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015;44(4):540-6.
30. Lugea A, Gerloff A, Su HY, Xu Z, Go A, Hu C, et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1674-86.
31. Gloor B, Müller CA, Wormi M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2001;88(7):975-9.
32. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2000;28(2):91-5.
33. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2379-400.
34. Warshaw AL. Pancreatic necrosis: to debride or not to debride-that is the question. *Annals of surgery*. 2000;232(5):627-9.
35. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-44.
36. Riela A, Zinsmeister A, Melton L, DiMagno EJG. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. 1991;100:A296.
37. Opie ELJBH. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. 1901;12:182-5.
38. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(4):738-46.
39. Yang AL, Vadavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):649-56.
40. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):224-31.

41. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(10):1497-503.
42. Wan J, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):124.
43. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(12):2134-9.
44. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):195-203.
45. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clinical endoscopy*. 2012;45(3):305-12.
46. Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(12):2183-8.
47. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1996;10(1):23-38.
48. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug safety*. 1996;14(6):406-23.
49. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37(4):565-7.
50. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263-73.
51. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *The British journal of surgery*. 1991;78(10):1196-202.
52. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11):1177-82, 82.e1-3.
53. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD, et al. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA pediatrics*. 2016;170(6):562-9.
54. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM, et al. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(8):1320-9.
55. Umans DS, Hallensleben ND, Verdonk RC, Bouwense SAW, Fockens P, van Santvoort HC, et al. Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *The British journal of surgery*. 2020;107(3):191-9.
56. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *The American journal of gastroenterology*. 1991;86(3):322-6.
57. Lankisch PG, Müller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *The American journal of gastroenterology*. 1990;85(7):872-5.
58. Kesavan CR, Pitchumoni CS, Marino WD. Acute painless pancreatitis as a rare complication in Legionnaires disease. *The American journal of gastroenterology*. 1993;88(3):468-9.
59. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *The New England journal of medicine*. 2005;353(13):1386.
60. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1984;159(4):343-7.

61. Bennett RG, Petrozzi JW. Nodular subcutaneous fat necrosis. A manifestation of silent pancreatitis. *Archives of dermatology*. 1975;111(7):896-8.
62. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(3):413-7.
63. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(6):1309-18.
64. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(2):463-9.
65. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1990;187(3):243-54.
66. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1997;21(2):105-10.
67. 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. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(102-103):1295-9.
68. Khan Z, Vlodov J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(8):1973-7.
69. 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. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1999;25(3):195-210.
70. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology*. 1999;211(3):727-35.
71. Arvanitakis M, Delhay M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715-23.
72. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(7):1096-103.
73. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vippera K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(5):854-62.
74. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas*. 2013;42(8):1251-4.
75. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52.
76. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-44.
77. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(11):2605-10.
78. Lankisch PG, Assmus C, Pflichthofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1999;26(2):55-7.

79. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2006;6(3):206-9.
80. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. 2001;22(3):274-8.
81. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2002;89(3):298-302.
82. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(11):2130-4.
83. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):164-70.
84. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2001;88(2):222-7.
85. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *American journal of surgery*. 1999;177(1):7-14.
86. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut*. 1986;27(9):1035-42.
87. Hirota M, Kimura Y, Ishiko T, Beppu T, Yamashita Y, Ogawa M. Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called "pancreatic necrosis" by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2002;25(1):63-7.
88. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet (London, England)*. 1985;2(8452):403-7.
89. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1986;1(1):69-73.
90. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Critical care medicine*. 1999;27(10):2272-83.
91. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2004;4(1):1-6.
92. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(6):702-5; quiz 607.
93. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-6.
94. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
95. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096-101.
96. 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.

97. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2002;2(2):104-7.
98. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(8):710-7.e1.
99. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(1):63-72.
100. Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, Opuchar K, Sanpajit T, Piyanirun W, et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2018;18(5):507-12.
101. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(7):Cd009179.
102. Gülen B, Dur A, Serinken M, Karcioğlu Ö, Sönmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2016;27(2):192-6.
103. Vege SS, DiMaggio 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.
104. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, Mann J, Conte ML, Saint S, et al. Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2017;166(12):883-92.
105. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400-15; 16.
106. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):432-9.
107. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012;41(1):153-9.
108. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(5):431-4.
109. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;2010(1):Cd002837.
110. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *The New England journal of medicine*. 2011;365(6):506-17.
111. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2009;96(3):267-73.
112. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(3):816-20.
113. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986;91(2):433-8.

114. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2007;42(8):681-9.
115. Laws HL, Kent RB, 3rd. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *The American surgeon*. 2000;66(2):145-52.
116. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1701-9.
117. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 1992;326(9):589-93.
118. Cerón JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela SJVCP. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. 2005;34(2):85-99.
119. Eriksen N, Benditt EP. Isolation and characterization of the amyloid-related apoprotein (SAA) from human high density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980;77(11):6860-4.
120. Berg LC, Thomsen PD, Andersen PH, Jensen HE, Jacobsen SJVi, immunopathology. Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle. 2011;144(1-2):155-9.
121. Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen SJCiLM. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. 2011;31(1):51-70.
122. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner YJJoH, Cytochemistry. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localization to the epithelium. 1998;46(12):1377-84.
123. Lin TL, Chen WW, Ding ZR, Wei SC, Huang ML, Li CH. Correlations between serum amyloid A, C-reactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(4):e22831.
124. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Current opinion in hematology*. 2000;7(1):64-9.
125. Sack GH. Serum Amyloid A (SAA) Proteins. In: Hoeger U, Harris JR, editors. *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 421-36.
126. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *The New England journal of medicine*. 1994;331(7):417-24.
127. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B, Niederau C. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(13):90-107.
128. Hachulla E, Saile R, Parra HJ, Hatron PY, Gosset D, Fruchart JC, et al. Serum amyloid A concentrations in giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a useful test in the management of the disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 1991;9(2):157-63.
129. Casl MT, Sabljari-Matovinović M, Kovacević S, Pocić D, Preden-Kereković V, Jagarinec N. Clinical relevance of serum amyloid A protein monitoring in urinary tract infections. *Annals of clinical biochemistry*. 1993;30 (Pt 3):272-7.
130. Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Archives of disease in childhood*. 1993;68(2):210-4.
131. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bentdal O, Herbert J, Gallimore JR, et al. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12(1):161-6.

132. Lalli E, Meliconi R, Conte R, Mancini A, Uguccioni M, Stefanini GF, et al. Serum markers of immune activation and liver allograft rejection. *Digestive diseases and sciences*. 1992;37(7):1116-20.
133. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *European journal of clinical investigation*. 1996;26(6):427-35.
134. Poole S, Walker D, Gaines Das RE, Gallimore JR, Pepys MB. The first international standard for serum amyloid A protein (SAA). Evaluation in an international collaborative study. *Journal of immunological methods*. 1998;214(1-2):1-10.
135. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
136. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *The Biochemical journal*. 1998;334 (Pt 3)(Pt 3):489-503.
137. Kim JC, Jung YS, Lee HY, Park JS, Bae YS. Serum amyloid A inhibits dendritic cell differentiation by suppressing GM-CSF receptor expression and signaling. *Experimental & molecular medicine*. 2017;49(8):e369.
138. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *European journal of biochemistry*. 1999;265(2):501-23.
139. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. 1999;340(6):448-54.
140. Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(6):1072-8.
141. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1199-209.e4.
142. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(3):159-75.
143. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(6):392-404.
144. Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Experimental Gerontology*. 2018;105:4-9.
145. Yanes RE, Gustafson CE, Weyand CM, Goronzy JJ, editors. *Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life*. Seminars in hematology; 2017: Elsevier.
146. Xu W, Larbi AJ. Markers of T cell senescence in humans. 2017;18(8):1742.
147. Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*. 2017;18(4):717-21.
148. Nguyen TH, Sant S, Bird NL, Grant EJ, Clemens EB, Koutsakos M, et al. Perturbed CD8+ T cell immunity across universal influenza epitopes in the elderly. 2018;103(2):321-39.
149. Appay V, Sauce D. Naive T cells: The crux of cellular immune aging? *Experimental Gerontology*. 2014;54:90-3.
150. Baehl S, Garneau H, Le Page A, Lorrain D, Viens I, Sotelis A, et al. Altered neutrophil functions in elderly patients during a 6-month follow-up period after a hip fracture. *Experimental Gerontology*. 2015;65:58-68.
151. Baehl S, Garneau H, Lorrain D, Viens I, Sotelis A, Lord JM, et al. Alterations in Monocyte Phenotypes and Functions after a Hip Fracture in Elderly Individuals: A 6-Month Longitudinal Study. *Gerontology*. 2016;62(5):477-90.
152. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Seminars in immunology*. 2018;40:17-35.

153. Chougnet CA, Thacker RI, Shehata HM, Hennies CM, Lehn MA, Lages CS, et al. Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. 2015;195(6):2624-32.
154. Le Morvan C, Cogné M, Troutaud D, Charmes JP, Sauvage P, Drouet M. Modification of HLA expression on peripheral lymphocytes and monocytes during ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1998;105(3):209-20.
155. Derhovanessian E, Maier AB, Hähnel K, Zelba H, de Craen AJM, Roelofs H, et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8⁺ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. *AGE*. 2013;35(4):1387-99.
156. 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; quiz e15-6.
157. Wang X, Xu Y, Qiao Y, Pang X, Hong L, Fu J, et al. An evidence-based proposal for predicting organ failure in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(8):1255-61.
158. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11):1247-51.
159. Wilson J, Zarabi S. BET 1: SIRS criteria as a way of predicting mortality in acute pancreatitis. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2017;34(9):621-2.
160. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2007;26(6):758-63.
161. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015;31(1):171-5.
162. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2014;371(21):1983-93.
163. Roberts KM, Conwell D. Acute Pancreatitis: How Soon Should We Feed Patients? *Annals of internal medicine*. 2017;166(12):903-4.
164. Nagy A, Juhász MF, Görbe A, Váradi A, Izbéki F, Vincze Á, et al. Glucose levels show independent and dose-dependent association with worsening acute pancreatitis outcomes: Post-hoc analysis of a prospective, international cohort of 2250 acute pancreatitis cases. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2021;21(7):1237-46.
165. Kikuta K, Masamune A, Shimosegawa T. Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(24):7367-74.
166. Lu Y, Zhang Q, Lou J. Blood glucose-related indicators are associated with in-hospital mortality in critically ill patients with acute pancreatitis. *Scientific reports*. 2021;11(1):15351.
167. Pezzilli R, Melzi D'eril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni TJDD, et al. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. 2000;45(6):1072-8.

