



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT HASTALARININ
CRP-ALBÜMİN ORANI, NÖTROFİL-LENFOSİT
ORANI VE GLUKOZ -LENFOSİT ORANI İLE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ, HASTANE İÇİ
MORTALİTE VE HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEVGİ KOCA TÜRKMEN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Altay KANDEMİR**

AYDIN-2022

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT HASTALARININ
CRP-ALBÜMİN ORANI, NÖTROFİL-LENFOSİT
ORANI VE GLUKOZ -LENFOSİT ORANI İLE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ, HASTANE İÇİ
MORTALİTE VE HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEVGİ KOCA TÜRKMEN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Altay KANDEMİR**

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan sevgili tez danışman hocam

Doç. Dr. Altay KANDEMİR'E,

Tezimin istatistik değerlendirilmesinde engin bilgisiyle yol gösterici olan değerli hocam Prof.Dr.Mevlüt TÜRE'ye,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan başta Anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. İrfan YAVAŞOĞLU ve değerli hocalarım

Prof.Dr. M. Hadi YAŞA, Prof.Dr. Ali Zahit BOLAMAN, Prof.Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof.Dr. Sabri BARUTCA, Prof.Dr. Engin GÜNEY, Prof.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Prof.Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ , Doç.Dr. Songül ÇILDAĞ, Doç.Dr. Hilal EKTAŞ UYSAL, Doç.Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Doç.Dr. Hakan AKDAM, Doç.Dr.Adil ÇOŞKUN, Doç.Dr. Gökhan SARGIN, Doç.Dr. Esin OKTAY, Dr.Öğr. Üyesi İsmail TAŞKIRAN, Dr.Öğr. Üyesi Atakan TURGUTKAYA, Dr.Öğr. Üyesi Merve TURAN'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli uzman ve asistan arkadaşlarıma, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili hemşire,sekreter ve hastane personeli arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında yanımda olan, umutsuz olduğum her an beni ayağa kaldıran başarılarımdan çok daha fazlasını hakeden çok sevgili annem Saliha KOCA, babam Abdulkadir KOCA, kardeşim Selim KOCA'ya ve onun sevgili eşi meslektaşım

Dr. Şeyma KOCA'ya,

Ve uzmanlık eğitimimizi omuz omuza geçirdiğim, eşim olmasından gurur duyduğum, varlığı ile bana güç veren, motivasyon kaynağım sevgili eşim Dr. Oğuzhan TÜRKMEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sevgi KOCA TÜRKMEN

AYDIN 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PANKREAS ANATOMİSİ.....	3
2.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ	4
2.3. AKUT PANKREATİT	5
2.3.1. Tarihçe ve Tanım.....	5
2.3.2. Epidemiyoloji	6
2.3.3. Etiyoloji.....	6
2.3.3.1. Safra Taşları.....	6
2.3.3.2. Alkol.....	7
2.3.3.3. Hipertrigliseridemi	8
2.3.3.4. İlaçlar ve Toksinler.....	8
2.3.3.5. Hiperkalsemi	9
2.3.3.6. Enfeksiyonlar	9
2.3.3.7. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi	9
2.3.3.8. Travma	10
2.3.3.9. Anatomik ve Fizyolojik Pankreas Anomalileri.....	10
2.3.3.10. Biliyer Obstruksiyon	10
2.3.3.11. Vasküler Hastalıklar	10
2.3.3.12. Genetik.....	10
2.3.3.13. Otoimmün	11
2.3.3.14. İdiopatik	11
2.3.4. Patogenez	11
2.3.5. Tanı	12
2.3.5.1. Klinik Bulgular	12

2.3.5.2. Laboratuvar Bulgular	13
2.3.5.3. Radyolojik Bulgular	14
2.3.6. Ayırıcı Tanı	16
2.3.7. Akut Pankreatitin Siddetinin Değerlendirilmesi	17
2.3.7.1. Ranson Kriterleri.....	17
2.3.7.2. APACHE-II Skoru	18
2.3.7.3. SIRS Skorlaması.....	19
2.3.7.4. BISAP Skoru	20
2.3.7.5. İmrie Skorlaması	21
2.3.7.6. Harmless Skoru (HAPS)	22
2.3.7.7. Balthazar Şiddet Skoru	22
2.3.7.8. Organ Yetmezliği Temelli Skorlama Sistemleri	23
2.3.8. Sınıflama.....	24
2.3.9. Komplikasyonlar	25
2.3.9.1. Sistemik Komplikasyonlar.....	25
2.3.9.2. Lokal Komplikasyonlar	26
2.3.10. Tedavi	27
3. MATERYAL-METOD	29
3.1. Araştırmanın Türü.....	29
3.2. Etik Kurul Onayı.....	29
3.3. Örneklem ve Hastaların Seçimi.....	29
3.3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	30
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Genel Veriler.....	32
4.2. Analitik Tablolar	39
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	58
ÖZET	58
ABSTRACT	60
7. KAYNAKLAR.....	63

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Akut Pankreatit İlişkili İlaçlar	9
Tablo 2. AP Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 3. Ranson Kriterleri	18
Tablo 4. Ranson skorunun mortalite ile ilişkisi	18
Tablo 5. APACHE II Skorlama Sistemi	19
Tablo 6. Yaş Skoru	20
Tablo 7. Kronik Sağlık Skoru	20
Tablo 8. SIRS Kriterleri	20
Tablo 9. BİSAP Skorlaması.....	21
Tablo 10. Glasgow Koma Skalası.....	21
Tablo 11. Imrie Skorlaması.....	22
Tablo 12. Harmless Skorlaması	22
Tablo 13. Balthazar Şiddet Skoru	23
Tablo 14. Modifiye Marshall Skorlaması	24
Tablo 15. Revize Atlanta Sınıflaması	25
Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	32
Tablo 17. Hastaların Ek hastalıklarına göre dağılımı	33
Tablo 18. Hastaların AP tanı kriterlerine göre dağılımı	33
Tablo 19. Hastaların etiyolojilerinin cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 20. Lokal, Sistemik Komplikasyon ve Organ Yetmezliği Gelişiminin Yaşa göre dağılımı	34
Tablo 21. Hastaların Atlanta Sınıflamasına göre dağılımı	35
Tablo 22. Hastaların Balthazar Şiddet Skoruna göre dağılımı	35
Tablo 23. Mortalitenin hastaların cinsiyet ve yaşına göre dağılımı.....	35
Tablo 24. Mortalitenin Atlanta Sınıflamasına göre dağılımı	36
Tablo 25. Mortalitenin Balthazar Şiddet İndeksine göre dağılımı.....	36
Tablo 26. Hastanede kalış süresinin hastaların yaşına göre dağılımı	36
Tablo 27. Hastanede kalış süresinin Atlanta Sınıflamasına göre dağılımı	37
Tablo 28. Hastanede kalış süresinin Balthazar Şiddet İndeksine göre dağılımı	37
Tablo 29. Araştırma grubunun laboratuvar değerlerinin ortalamaları	37

Tablo 30. Atlanta Sınıflamasına göre hastaların ortalama laboratuvar değerleri	38
Tablo 31. Balthazar Şiddet Skoruna göre hastaların ortalama laboratuvar değerleri	38
Tablo 32. Atlanta Sınıflaması, Baltazar Şiddet Skoru ve Hastanede kalış süresinin CRP/Albumin,NLR,GLR ile korelasyon analizi sonuçları	39
Tablo 33. Hastane içi Mortalitenin CRP/Albumin, NLR, GLR ile karşılaştırma sonuçları	40
Tablo 34. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada kullanılan değişkenlere ilişkin ROC analizi sonuçları.	40
Tablo 35. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada kullanılan değişkenlere ilişkin ROC analizi sonuçları.....	43
Tablo 36. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede kullanılan değişkenlere ilişkin ROC analizi sonuçları.....	46
Tablo 37. Balthazar şiddet skoru ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki	48
Tablo 38. Atlanta sınıflaması ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pankreasın anatomik yerleşimi ve bölümleri	3
Şekil 2. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta şiddetli AP olanlardan ayırmada CRP, Albumin ve CRP/Albumin değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.....	41
Şekil 3. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta şiddetli AP olanlardan ayırmada Nötrofil, Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.	41
Şekil 4. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta şiddetli AP olanlardan ayırmada Glukoz ve Glukoz/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.	42
Şekil 5. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada CRP, Albumin ve CRP/Albumin değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği	44
Şekil 6. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada Nötrofil, Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.....	44
Şekil 7. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada Glukoz, Lenfosit ve Glukoz/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.....	45
Şekil 8. Hastane içi mortaliteyi belirlemede CRP, Albumin ve CRP/Albumin değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği	46
Şekil 9. Hastane içi mortaliteyi belirlemede Nötrofil, Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği	47
Şekil 10. Hastane içi mortaliteyi belirlemede Glukoz ve Glukoz/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Akut Pankreatit
BISAP	: Bedside index of severity in Acut Pankreatitis
APACHE-II	: Acute phsiology and chronic health evaluation skoru
SOFA-2	: Sequential organ failure assesment 2
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
GLR	: Glukoz-lenfosit oranı
NK	: Natural killer
MÖ	: Milattan önce
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
NF-kb	: Nükleer faktör kappa b
TG	: Trigliserid
HIV	: Human immunodeficiency virüs
CMV	: Citomegalovirüs
HCV	:Hepatit C virus
HSV	: Herpes simplex virus
VZV	: Varisella zoster virüs
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
SLE	: Sistemik lupus eritematazus
PAN	: Poliarteritis nodosum
PRSS-1	: Katyonik tripsinojeni kodlayan Serin Proteaz 1
SPINK-1	: Serin Proteaz İnhibitor Kazal Tip 1
CTRC	: Kimotripsin C
Oİ	: Otoimmün
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
MR	: Manyetik rezonans
EUS	: Endoskopik ultrasanografi
TNF	:Tümör nekrosis faktör

IL	: İnterlökin
TAP	:Tripsinojen aktivasyon peptidi
BUN	:Kan üre azotu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
USG	: Ultrasonografi
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
HAPS	: Harmless Akut Pankreatit Skoru
CTSI	:Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
MCTSI	: Modifiye Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
DİK	:Dissemineintravasküler koagülopati
TDP	: Taza Donmuş Plazma
VARD	:Video yardımcı retroperitoneal debridman

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Pankreatit (AP), inaktif pankreatik enzimlerin çeşitli nedenlerle aktifleşerek kandaki seviyelerinin artmasına bağlı olarak oluşan, hafif, lokalize, kendini sınırlayabilen bir tablodan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, multiple organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen lokal ve sistemik komplikasyonlarla seyredebilen, pankreasın inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. [1]

AP'nin erken tanısı ve prognoz tayininin yapılması tedavinin doğru ve hızlı planlanmasında büyük önem arz etmektedir. Özellikle yüksek riskli hasta grubunda agresif sıvı desteği, lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından yakın takip, uygun antibiyotik kullanımı ve endoskopik girişimsel işlemler gibi spesifik tedavilerin zaman kaybetmeden uygulanması mortalite oranlarını düşürmektedir. [2]

AP prognozunu belirlemede birçok farklı skorlama sistemleri ve parametreler kullanılmakta olup Ranson skorlaması, Bedside index of severity in AP (BISAP) ve Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II) skoru, Sequential organ failure assesment (SOFA) 2 skorlaması ve abdominal bilgisayarlı tomografiye (BT) dayalı Balthazar Şiddet skoru günümüzde kullanılan skorlama sistemlerindendir. Bu skorlama sistemlerinin her birinin, düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, skorlama sisteminin karışık olması nedeniyle klinik rutinde kullanma zorluğu yaratması, başvurudan 48 saat sonrasına kadar kesin skor alamama, sadece yoğun bakım hastalarını değerlendirmede uygun olma gibi sınırlamaları vardır. [3]

Bu nedenle kolay ve hızlı çalışılabilen, ucuz, inflamasyon durumunda anlamlı değişiklikleri gösteren parametrelere ihtiyaç duyulmuştur.

CRP/albumin oranı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) , glukoz/lenfosit oranı (GLR) bu parametrelerden bir kaçıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP/albumin oranının akut pankreatit prognozunu önemli bir belirleyicisi olduğu görülmüş olup, oranın hastalığın şiddetiyle korale arttığı tespit edilmiştir. [4], [5]

Hemogram tetkiki ucuz, hızlı ve kolay çalışılabilen, inflamasyonda anlamlı değişiklikleri gösteren parametreler içerir. Sistemik inflamasyonlar, sepsis gibi durumlarda nötrofil sayısı artarken, apoptozis ve enflamatuvar alana göç nedeniyle dolaşımdaki T lenfosit, B lenfosit ve NK (natural killer) hücrelerinin sayıları azalmıştır. Bu nedenle NLR de artış görülmektedir. [6], [7] Azab ve ark.nın yaptığı bir çalışmada NLR toplam lökosit sayısına

kıyasla yoğun bakım yatış ve hastanede kalma süresini öngörmeye daha üstün olduğu saptanmıştır. [8]

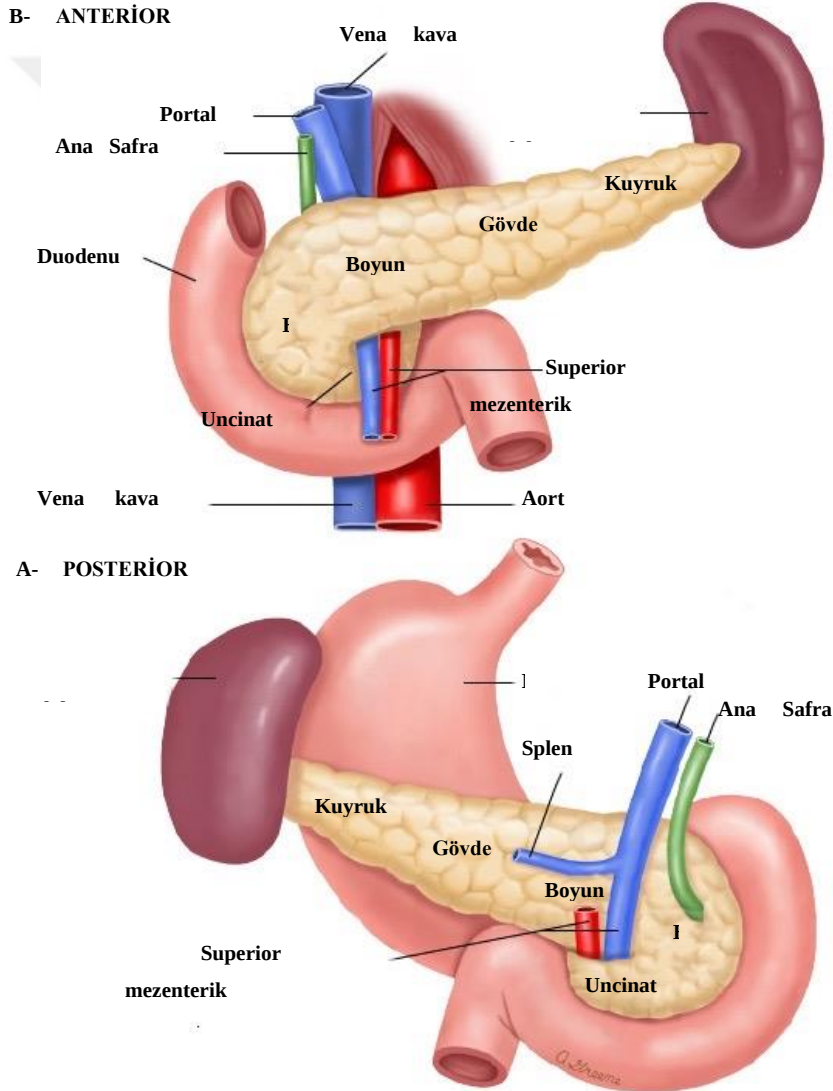
AP hastaların %40 ında glukoz metabolizmasının anormal olduğu saptanmış, yüksek açlık kan glikozunun akut pankreatit şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[9] 1133 akut pankreatit hastasının değerlendirildiği bir çalışmada GLR diğer enfalamatuvar yanıt belirteçlerinden ve ayrı ayrı glukoz veya lenfosit oranla mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu gösterilmiştir. [10]

Biz bu araştırma ile akut pankreatit hastalarının laboratuvar tetkiklerinde sıklıkla kullanılan, basit ve ucuz olması nedeniyle ulaşılabilir inflamatuvar parametrelerini hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılıp kullanılamayacağını ve bu parametrelerin birbirlerine üstünlüklerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas yaklaşık olarak 80-100 gr ağırlığında, 15-20 cm uzunluğunda, L1-L2 vertebra hizasında transvers yerleşim gösteren endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan retroperitoneal bir organdır. Önünde mide, solunda dalak ve sağında duodenum yer alır. Baş, boyun, gövde, kuyruk ve uncinat proses olmak üzere 5 anatomik bölüme ayrılır. Uncinat proses her zaman bulunmayabilir.[11]



Şekil 1. Pankreasın Anatomik Yerleşimi ve Bölümleri[12]

Pankreas başı duodenum kavsi içinde olup organın en geniş bölümüdür. Arkası vena kava inferior, sağ böbrek arter ve venleri ile komşudur. Koledok kanalı pankreas başının

içinden geçerek duodenumda sonlanır. Portal venden başlayarak mezenterik vene kadar uzanan hayali bir çizgi ile pankreas baş ve gövde kısmı birbirinden ayrılır. Baş ve gövde arasındaki daralmış pankreasın en kısa bölümü olan bu kısım boyun olarak adlandırılır. Superior mezenterik venin solundan itibaren pankreas gövdesi başlar. Duodenumun dördüncü kısmı, Treitz Ligamenti, jejunum ve transvers kolon ile komşuluğu vardır. Uncinate process pankreas başından aşağı uzanan bir çıkıntı olup her zaman bulunmayabilir. Portal ven ile superior mezenterik damarların arkasında, inferior vena kava ile aortun önünde yer alır. Pankreasın kuyruk kısmı sol böbreğin önünde splenorenal ligamanın içinde yer alır, sol kolon fleksurası ve dalak hilusu ile komşudur.[13], [14]

Pankreas drenajı iki kanal tarafından yapılır. Wirsung kanalı (Ana pankreatik kanal), Santorini Kanalı (aksesuar kanal). Wirsung Kanalı kuyruk kısmından başlayarak pankreas boyunca soldan sağa doğru uzanarak baş kısmında ana safra kanalı (koledok) ile birleşerek majör papilla olan Hepatopankreatik ampulla (Papilla Vateri) ya açılır. Wirsung Kanalı'nın çapı yaklaşık 3-3,5 mm olup buraya 15-20 adet kanalcık açılır. Bazı kanalcıkların açıldığı Santorini kanalı ise minör papillaya açılır, aksesuar kanal olarak bilinmektedir.[15], [16]

Pankreasın kanlanması çölyak, splenik ve superior mezenterik arterler görev alırken, venöz drenajı baş kısmı süperior mezenterik vene, gövde ve boyunda ise splenik vene olur. [17]

Pankreasın lenfatik drenajı başın üst kısmından ve boyundan çölyak lenf noduna, başın alt kısımdan ise superior mezenterik lenf noduna, gövde ve kuyruktan retroperitoneal lenf noduna drene olmaktadır.[18]

Pankreas parasempatik, sempatik ve duysal olarak innerve edilir. Parasempatik inervasyonu posterior vagal trunkus ile sempatik inervasyonu lomber ve torakal spinal kanaldan gelen splanknik sinirler ile olur. Parasempatik inervasyon ekzokrin ve endokrin fonksiyonları inerve ederken, sempatik inervasyon inhibitör etkiye sahiptir.[19]

2.2. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreasın temelde endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki fonksiyonu bulunmaktadır. Ekzokrin fonksiyon pankreasın yaklaşık %80'lik kısmı tarafından asinüs adı verilen birimlerce yürütülmektedir. Pankreas günlük olarak protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan yirmiden çok sindirim enzimini içeren, elektrolitten zengin, yaklaşık 1500-2000 ml izotonik alkalin sıvı salgılamaktadır. Bu salgı sentroasiner hücreler ve minör pankreatik kanalların duvarlarındaki hücreler tarafından sentezlenir. Sentezlenen enzimlerden

tripsin, kimotripsin, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve karboksipolipeptidaz protein sindiriminden; lipaz, fosfolipaz ve kolesterol esteraz yağ sindiriminden; amilaz ise karbonhidrat sindiriminden sorumludur. Bu enzimlerden amilaz ve lipaz dışındaki diğer enzimler inaktif formdadır. Proteolitik enzimler intestinal kanala salgılandıktan sonra optimal pH sağlanmış olur. Böylelikle duodenumdan salgılanan enterokinaz ile tripsinojen tripsine dönüşerek diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonu sağlanmış olur. Bu aşamaya kadar proteolitik enzimlerin inaktif halde olması pankreasın otolizini engellemesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Ekzokrin salgının kontrolü nöronal ve hormonal olmak üzere iki yoldan sağlanır. Nöronal kontrol doğrudan vagus sinirinin parasempatik uyarısı ve dolaylı yoldan mideden asit salınımının artmasıyla gerçekleşmektedir. Hormonal kontrol ise temelde sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile olmaktadır. Bunların yanında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi hormonların da zayıf da olsa ekzokrin pankreas salgısına etkisi bulunmaktadır.[20]

Pankreasın endokrin fonksiyonu pankreas kitlesinin yaklaşık %1-2 kadarını oluşturan Langerhans adacıkları tarafından yürütülür. Langerhans adacıklarını oluşturan hücreler; alfa, beta, delta ve pankreatik polipeptid hücreleridir. Bu hücrelerin %60-80'i insülin salgılayan beta , %15-20'si glukagon salgılayan alfa , %5-10 kadarı somatostatin salgılayan delta ve %5 kadarı pankreatik polipeptid salgılayan pankreatik polipeptid hücrelerinden oluşmaktadır.[21]

2.3. AKUT PANKREATİT

2.3.1. Tarihçe ve Tanım

Pankreas, ilk olarak M.Ö. 336 yılında Yunan cerrah Herophilus tarafından tanımlanmış olup anatomisi pankreatik kanalın keşfedildiği (JC Wirsung, 1642) ve duodenal papillanın tanımlandığı (JK Brunner, 1683; CB Holdefreund, 1713; ve A. Vater, 1750) 17.yüzyılda ortaya konulmuştur. 1882 yılında ise pankreasta yağ nekrozunun gösterilmesi ile akut pankreatit W. Balser tarafından ilk kez ortaya konmuştur [22]

AP, inaktif pankreatik enzimlerin çeşitli nedenlerle aktifleşmesi sonucu oluşan, hafif, lokalize, kendini sınırlayabilen bir tablodan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, multiple organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen lokal ve sistemik komplikasyonlarla seyredebilen, pankreasın inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır.[1]

Tanısı, akut başlangıçlı kuşak tarzında sırta vuran öne eğilmekle azalan karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerlerinde normalin 3 katından fazla yükselme ve radyolojik görüntülemelerde akut pankreatite özgü bulgulardan en az ikisinin varlığı ile konulmaktadır.[23]

2.3.2. Epidemiyoloji

Ülkemizde AP insidansı hakkında net veriler bulunmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri verilerine bakıldığında yıllık insidansı 15.9 ila 36,4/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda AP insidansı dünya genelinde artmakla birlikte sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2009-2012 yılları arasında 2002-2005'e göre AP insidansında %13,2 artış saptanmıştır.[24]

Mortalite oranları ise literatürde %3-17 arasında değişmektedir [25]. Şiddetli seyir gösteren nekrotizan akut pankreatit hastalarında ölüm oranı; steril nekrozda %12, enfekte nekrozda %30 ve çoklu organ yetmezliği olanlarda %47'ye kadar yükselmektedir.[26], [27]

AP her yaş grubunda görülmekle birlikte en sık 30-60 yaş arasında görülür, cinsiyetler arasında fark yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda biliyer pankreatit insidansının kadınlarda, alkolik pankreatit insidansının ise erkeklerde daha yüksek olduğu görülmüştür.[28]

2.3.3. Etiyoloji

Akut pankreatitin çok sayıda etiyolojik faktörü vardır. Bu faktörlerin saptanması tanı ve tedavinin doğru ve hızlı planlanmasında, takip ve komplikasyonların yönetiminde büyük önem arz etmektedir.[29]

AP hastalarının %75-85'inde etken kolaylıkla tanımlanabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık nedenler %38 ana safra kanalının taşlarla tıkanması ve %36 kronik alkol kullanımıdır.[30]

Ülkemizde Çalık ve arkadaşlarının 959 akut pankreatit tanılı hastada yaptıkları çalışmaya göre etiyolojik faktörler %70 biliyer, %7 alkol, %4 hiperlipidemi, %1 diüretik kullanımı ve %1 travma olarak saptanmıştır.[31]

2.3.3.1. Safra Taşları

AP tanılı tüm olguların %28-38'nin etiyolojisini safra taşları oluşturmaktadır.[32] Yetişkin bir popülasyonun yaklaşık %20 si safra taşı taşımaktadır. Bu kişilerin yaklaşık %75 i asemptomatik kalırken yalnızca %8 kadarında akut pankreatit gelişmektedir. AP hastalarının kesitsel çalışmaları, kadınların %50'sinin ve erkeklerin sadece %15'inin safra kesesinde taş olduğunu göstermektedir bu da kadın cinsiyetinin pankreatitin biliyer etiyolojisinde neden baskın olduğunu açıklamaktadır.[33]

Safra taşlarının pankreatiti nasıl tetiklediği tam olarak aydınlatılamamıştır. En muhtemel mekanizmanın safra taşlarının ampullayı tıkamasına bağlı olarak gelişen pankreatik kanala safra reflüsünün olduğu düşünülmektedir.[34] Yapılan çalışmalarda 5 mm'den küçük taşların

daha büyük taşlara göre daha fazla AP ye ol açtığı saptanmıştır. [35] Küçük taşların sistik kanalı geçip ampullaya ulaşması daha kolay olması nedeniyle safra çamuru ve mikrolitiyazisi mevcut olan hastalarda pankreatit görülme riski daha yüksektir. Safra taşının bulunmadığı durumlarda dahi kolesterol monohidrat kristalleri, kalsiyum karbonat mikrosferolit kümeleri ve/veya kalsiyum bilirubinat granüllerinin varlığı AP oluşumuna sebep olabilmektedir. [36] Kolesistektomi yapılan hastalarda tekrar AP görülme insidansının azalması da bu neden sonuç ilişkisini kuvvetlendirmektedir.[37]

2.3.3.2. Alkol

Safra taşlarından sonra AP ye en sık neden olan etiyolojik faktör alkoldür. Vakalarının yaklaşık %30-35'inden sorumludur.[38] Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir.[39] Yapılan çalışmalarda kronik alkol kullanımı hem akut hem de kronik pankreatit riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Kronik alkol kullanımı diyebilmek için 5 yıldan uzun süredir, günde 4-5 kez ve 10 gr/gün'den fazla alkol alımı kabul edilmektedir.[40] Günlük 50-80 gr alkol tüketiminin direkt toksisite, oksidatif stres, pankreatik enzim salınımında değişiklik gibi birçok olayın ortak sonucu olarak küçük pankreas kanalları ve asiner hücreleri etkileyerek pankreas parankim hasarına sebep olduğu gösterilmiştir.[33]

Alkolün pankreatik sıvının viskozitesini artırarak küçük pankreas kanallarında protein tıkaçları oluşturduğu gösterilmiştir. Bu tıkaçların da daha sonra taşlar oluşturarak ülserasyona, skarlaşmaya ilerleyen dönemlerde asiner atrofi ve fibroze neden olduğu düşünülmektedir. Alkol ayrıca asiner hücrelerde proteolitik enzimlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bunlara ek olarak pankreasta inflamasyon sürecinde oluşan ve inflamasyon şiddetini arttıran transkripsiyon aktivatoru olan NF-kb (nükleer faktör kappa b) nin aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir.[29], [41]

Alkol ve pankreatit arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak açık olsa da, kronik alkol kullananların yalnızca küçük bir kısmında akut veya kronik pankreatit gelişir. Bu, tek başına alkol tüketiminin nadiren pankreatit için tek tetikleyici faktör olduğunu, yüksek lipid içerikli diyet, bulaşıcı ajanlar veya sigara kullanımı gibi destekleyici etmenlerle birlikte pankreasın duyarlı hale getirildiğini göstermektedir. Bu faktörlerle alkolün akut pankreatit yapma etkisi güçlenmekte, akut pankreatite yatkınlık artmakta ve kronik pankreatite ilerleme riski artmaktadır. Alkol kullanımı sonrasında gelişen AP de altta yatan genetik ve çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.[33], [42]

2.3.3.3. Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi, vakalarının %1-4'ünü oluşturmaktadır ve diğer etiyolojilerin neden olduğu AP'den daha ciddi görünmektedir.[43], [44]

Trigliserid (TG) düzeyi özellikle 1000 mg/dL ve üzerinde olduğunda akut pankreatit atakları indüklenmekle birlikte daha düşük serum trigliserid düzeylerinde de (500-1000 mg/dL) akut pankreatit riskinin arttığı gösterilmiştir.[45]

Muhtemel mekanizmanın TG lerin lipaz tarafından hidrolize edilmesi sonucu açığa çıkan yüksek konsantrasyonlarda serbest yağ asitleri ve lizolesitin birikiminin asiner hücrelere ve kılcal endoteline zarar vermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca yüksek konsantrasyonlardaki şilomikronlar kan viskozitesini artırarak pankreas kan akımını bozup pankreasta iskemi ve asidoza yol açmaktadır. Asidoz sonucunda serbest yağ asitlerinin tripsinojeni aktive ederek akut ödem ve nekrotizan pankreatiti başlattığı düşünülmektedir.[46]

2.3.3.4. İlaçlar ve Toksinler

Çok sayıda pankreatit yapan ilaç bildirilse de ilaç ilişkili pankreatit %0,1-2 ile AP'nin nadir bir sebebidir. İlaça bağlı pankreatit vakalarının çoğunluğu hafif-orta şiddettedir; ancak, ciddi ve hatta ölümcül vakalar ortaya çıkabilmektedir. Toksik metabolitler; immunulojik reaksiyonlar, direkt toksik etkiler, iskemi ve tromboz yoluyla AP ye neden olabilmektedirler. Akut pankreatit yapan ilaçlar; bildirilen vaka sayısı, ilaç sonrası latent periyodunun süresi, pankreatit gelişiminden sorumlu tutulan ilacın tekrar verilmesi sonucu AP oluşması gibi faktörlere göre dört sınıfa ayrılmıştır. En çok sorumlu tutulan ilaçlar sınıf I ve sınıf II dir. (Tablo 1.)[47]

Kortikosteroidler, azatiopürin, tiyazid gibi ilaçların pankreas asiner hücrelerinde hasar oluşturarak AP'ye neden olduğu bilinmektedir. [48] DM tedavisinde kullanılan GLP-1 agonisti Eksenatid ve DPP-4 inhibitörü Sitagliptin gibi antidiyabetik ilaçlarla ilişkili AP vakaları bildirilmiştir.[49]

Toplumda alkol kullanımına genellikle sigara kullanımının da eşlik etmesi nedeni ile sigara, hem alkol nedenli AP'nin etkisini arttırmakta hem de AP için tek başına bağımsız bir risk faktör oluşturmaktadır.[42]

Madde kullanımı da (kokain, esrar, opiatlar vb.) AP ve tekrarlayan AP için olası bir risk faktörüdür. İdiyopatik AP'li tüm hastalarda toksikoloji taramaları düşünülmelidir.[47], [50]

Tablo 1. Akut Pankreatit İlişkili İlaçlar [47]

Sınıf I	Sınıf II
Alfa Metildopa, Azodisalisilat, Amiodaron, Azatiopürin, Karbimazol, Kodein, Tetrasiklin, Valproik Asit, 6-Merkaptopürin, Sistosin, Arabinosid, Dapson, Enalapril, Furosemid, İzoniazid, Mesalamin, Metronidazol, Pentamidin, Pravastatin, Prokainamid, Sulindak, Retinoik Asit, İfosfamid, Omeprazol, Premarin, Sulfametazol, Trimetoprim-Sulfametazol, Simvastatin Sulfametoksazol, Lamivudin, Losartan, Metimazol, Nelfinavir,	Östrojen, Tamoksifen, L- Asparajinaz, Asetaminofen, Klortiyazid, Klozapin, Eritromisin, Propofol,

2.3.3.5. Hiperkalsemi

AP nin nadir etiyolojik nedenlerinden olup yapılan çalışmalarda insidansı %0,4 olarak saptanmıştır. Kalsiyumun pankreas parankiminde birikimi ve tripsinojenin kalsiyum tarafından aktivasyonu ile AP gelişiminin ilişkili olduğu düşünülmektedir.[36]

2.3.3.6. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar AP nin nadir etiyolojilerindendir. HIV (Human immunodeficiency virüs), CMV(Citomegalovirüs), HSV (Herpes simplex virus), VZV(Varisella zoster virüs), Kabakulak, Kızamıkçık, Cocksackie B virüsleri öncelikli viral etkenlerdir. Bakteriyel etkenlere Brusella, Mycobacterium Tuberculozis, Leptospiroz; paraziter etkenlere ise Ascaris, Kandida, Histoplazmosiz örnek olarak gösterilebilir. [37], [51]

2.3.3.7. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) biliyer patolojilerde tanı ve tedavi amacıyla çok sık kullanılmaktadır. AP, ERCP sonrasında sık karşılaşılan bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanısal amaçlı ERCP uygulanan vakaların yaklaşık %3'ünde, terapötik ERCP uygulanan vakaların %5'inde, sfinkter oddi manometrik çalışma yapılanların ise %25'inde akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir.[52]

Pankreatik kanala yapılan girişim esnasında oluşan mekanik hasarın ve kontrast enjeksiyonu sonrası meydana gelen hidrostatik etkinin AP e neden olabileceği

düşünülmektedir. ERCP deneyiminin az olmasını, zor kanülasyon, oddi sfinkterinin disfonksiyonunu önemli risk faktörlerindendir.[53]

2.3.3.8. Travma

Pankreasın retroperitoneal yerleşimli olması nedeniyle travmaya sekonder pankreatit gelişimi nadir görülmektedir. Travmanın şiddetine bağlı olarak hafif bir kontüzyondan pankreatik kanalın rüptürüne, parenkiminin hasarlanmasına kadar ilerleyebilir. Pankreas duktal yaralanmalarının iyileşmesiyle oluşan skar dokusu zamanla obstruktif pankreatite sebep olabilmektedir.[54]

2.3.3.9. Anatomik veya Fizyolojik Pankreas Anomalileri

AP nin nadir sebeplerindendir. Biliyer kistler pankreas kanalının tıkanması ve basıncını arttırması nedeniyle AP riskini arttırabilmektedir. Büyük juksta-ampüller divertikül ve anüler pankreas, pankreas kanalına bası yaparak akut pankreatit gelişmesine sebep olabilmektedir.[55]

Oddi disfonksiyonu ve pankreas divisiumun akut pankreatite sebep olup olmadığı tartışmalı konulardan biridir.[56], [57]

2.3.3.10. Biliyer Obstruksiyon

Ampullada tıkanıklığa sebep olarak AP'ye neden olan durumlar periampuller divertikül, annüler pankreas, pankreatik, periampuller tümörler ve biliyer askariazis sayılabilir. Nadir olarak, pankreatik divisyum, çölyak hastalığına ikincil duodenal inflamasyon ve papiller darlığı da tekrarlayan AP ataklarına neden olabilir.[51], [58] Oddi sfinkteri disfonksiyonu da karın ağrısı ,karaciğer enzimlerinde geçici yükseklik, koledokta dilatasyon ve geçici pankreatit atakları ile seyredebilir. Özellikle tekrarlayan idiopatik AP vakalarında oddi sfinkteri disfonksiyonu düşünülmesi gerekmektedir. [59]

2.3.3.11. Vasküler Hastalıklar

Pankreasta iskemi gelişmesi nadir görülen ancak klinik olarak önemli bir pankreatit nedenidir. AP gelişmiş hastalarda oluşan iskeminin; ateroembolizm, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok ve SLE(sistemik lupus eritematazus), PAN (Poliarteritis nodosum) vb. vaskülitlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. [60], [61]

2.3.3.12. Genetik

Tekrarlayan idiopatik AP olgularında özellikle genç hastalarda ailesel geçişli pankreatit akla gelmelidir. Katyonik tripsinojeni kodlayan Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları (PRSS-1) sonucu gelişen fonksiyon artışının otozomal dominant geçişli ailesel pankreatite neden olduğu

saptanmıştır. Kistik Fibrozis CFTR gen mutasyonu sonucunda ise otozomal resesif geçişli ailesel pankreatit meydana gelmektedir. Serin Proteaz İnhibitor Kazal Tip 1 (SPINK-1) ve Kimotripsin C (CTRC) mutasyonları da pankreatit ile ilişkilendirilmiş diğer genetik mutasyonlardır.[62]

2.3.3.13. Otoimmün

Otoimmün (OI) pankreatit on yıl öncesine kadar nadir görülen bir tanıydı; ancak bu alandaki çalışmalarla birlikte, son yıllarda hastalığın patogenezi ve biyolojik davranışına ilişkin bilgiler katlanarak artmaktadır. Pankreasın lenfosit infiltrasyonuna sekonder fibrozis, biliyer obstrüksiyon ve buna bağlı organ disfonksiyonu ile giden immunglobulin G4 artışı ile karakterize bir hastalıktır. Organ disfonksiyonuna bağlı olarak kronik pankreatit bulgu ve semptomları oluşabilir. Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Primer biliyer siroz, Romatoid artrit gibi bazı OI hastalıkları AP'ye neden olabilmektedir. [63]

2.3.3.14. İdiopatik

AP li hastaların yaklaşık %15-25'inde yapılan geniş tetkikler (MRCP, ERCP, EUS, Oddi sfinkteri manometrik değerlendirilmesi) sonrasında bile etiyoloji saptanamamaktadır. Bu vakalar idiyopatik AP olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda idiyopatik AP olarak değerlendirilen vakalarının önemli bir bölümünün mikrotaşlara bağlı olduğu ancak radyolojik tetkiklerle bu mikrotaşların görüntülenmediği ve/veya altında karmaşık genetik profillerin bulunduğu düşünülmektedir.[32], [64]

2.3.4. Patogenez

Akut pankreatit patogenezi hakkında pek çok çalışma yapılmış ancak patogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. [65]

Patogenezi açıklayabilmek için üzerinde çalışılan teorilerden en önemlileri; Safra-pankreatik kanal ortak yol teorisi, Pankreas kendi kendine sindirim teorisi, Safra taşı hareket teorisi, Enzim aktivasyon teorisi, Kinin ve kompleman sistemi aktivasyon teorisi, Mikrodolaşım bozukluğu teorisi, Lökosit aşırı aktivasyon teorisi, Pankreas asiner hücre apoptozisi ve Nekroz teorisidir. [66],[30]

Safra yolunun herhangi bir sebeple distalden tıkanması sonrası, safra kanalı içindeki salgılar ortak kanaldan pankreatik kanala doğru reflü olmaktadır. Böylelikle pankreatik kanalın mukozal bariyeri bozularak pankreatik kanal epitelinin geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir. Pankreas parankimine sızan pankreatik sindirim enzimleri hasara ve akut pankreatit gelişmesine neden olmaktadır.[67]

Çoğu teorinin temelini oluşturan en önemli yaklaşımlardan biri ise proteolitik enzimlerin hücre içinde beklenmedik aktivasyonu sonrası pankreas asiner hücre hasarı oluşmasıdır. Tripsinojenin tripsine dönüşümü ve hücre içi lizozomal enzimlerin aktivasyonu parankim hasarının yanında kompleman, koagulasyon ve fibrinoliz sistem aktivasyonuna da neden olarak patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır.[68]

Diğer önemli bir patogeneiz ise asiner hücre hasarına sekonder NF-KB'nin tripsinojenden bağımsız aktive olarak proinflamatuvar mediatörlerin transkripsiyonunu başlatmasıdır. Bunun sonucunda pankreas ve uzak organların nötrofiller tarafından infiltrasyonu gerçekleşir. Bu hücreler intörlekin 1-6 (İL1- İL6) TNF-alfa gibi sitokinlerle pankreatik hasarı daha da arttırır. Proinflamatuvar sitokinlerin ve oluşan serbest radikallerin etkisiyle nekroza kadar giden patogenetik yollar aktifleşmektedir.[69]

Üzerinde çalışılan çok sayıda teori olmasına rağmen patogenezi ortaya koyulabilen bir yaklaşım bulunmamaktadır. AP patogenezi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.5. Tanı

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

Akut pankreatit tanısı için aşağıda verilen üç kriterin en az ikisinin karşılanması gerekmektedir.[48]

Tipik karın ağrısı
Serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katından fazla yükselmesi
Radyolojik görüntülemelerde akut pankreatite özgü bulguların saptanması

Tablo 2. AP Tanı Kriterleri

2.3.5.1. Klinik Bulgular

AP'den şüphelenilen hastaların anamnezinde ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol, madde kullanımı, yeme içme alışkanlıkları, safra taşı öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi/travma/ERCP öyküsü, daha önce benzer kliniği geçirip geçirmediği, aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Akut pankreatit tanılı hastaların tamamına yakınının ilk geliş şikâyeti karın ağrısıdır. Tipik karın ağrısı; akut başlangıçlı, şiddeti AP şiddetine göre değişiklik gösteren, epigastrik

bölgeden başlayarak kuşak tarzında karnın üst kadranslarına ve sırta vuran bazen de sırta ve omuza yayılabilen, öne eğilmekle azalan karakterdedir. Genellikle alkol alımını veya ağır bir yemeği takiben hızlı bir şekilde başlar. Biliyer pankreatit vakalarında daha lokalize ve hızlı başlangıçlı iken, biliyer dışı pankreatit hastalarında tam olarak yeri belirtilemeyen daha çok yavaş başlangıçlı bir ağrı paterni görülebilir.[70]

Hastaların büyük bir kısmında karın ağrısına bulantı ve kusma da eşlik etmektedir. Bulantı kusma; karın ağrısı ve paralitik ileus nedenli vagal etkiler ile peripankreatik inflamasyonun mide arka duvarına uzanmasına bağlı olarak oluşabilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde ateş veya enfeksiyon bulgusu olmayabilir. Ancak erken dönemde sitokin salınımına bağlı ateş görülebilir. Geç dönemde enfekte nekroza bağlı olabileceği gibi, pnömoni, apse, kolanjit gibi sekonder enfeksiyonlara bağlı da olabilmektedir. Birinci haftadan sonra gelişen ateş daha çok enfekte lokal veya sistemik komplikasyonların gelişmiş olduğu ihtimalini düşündürmektedir.[48]

Bazı hastalarda halsizlik, oral alım bozukluğu tabloya eşlik edebilir. Sarılık hastaların %20-30'unda görülebilir, pankreatik inflamasyona sekonder ileus gelişebilir. Hastanın genel durumu ve şikayetleri hastalığının şiddeti ile korele olmayabilir. Çoklu komorbiditesi olan hastalarda ya da obezlerde klinik daha kötü seyredebilir.[1], [71]

Fizik muayenede batın üst kadranslarında ve epigastrik bölgede hassasiyet, batında distansiyon görülebilir. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi sebebiyle her zaman fizik muayenede hassasiyet ve defans tespit edilemeyebilir. Pankreatik apse, psödokist gibi durumların varlığında ele gelen bir dolgunluk hissi olabilir. Barsak sesleri paralitik ileus nedeniyle azalabilir veya duyulamayabilir. Hastaların %1'den az kısmında retroperitoneal hemoraji nedeniyle lomber boşluklarda (Grey-Turner) ve periumbilikal bölgede (Cullen) gelişen ekimotik alanlar görülebilir. Lokal/sistemik komplikasyon gelişen şiddetli akut pankreatit hastalarında takipne, taşikardi, hipotansiyon ve mental değişiklikler görülebilir. Gelişen komplikasyonlara bağlı olarak çeşitli fizik muayene ve klinik bulgular gözlenebilir.[72]

2.3.5.2. Laboratuvar Bulguları

Tanı kriterlerinde olmaları nedeniyle serum veya idrarda amilaz ve lipaz değerleri en önemli laboratuvar testlerindendir. Amilaz, semptomların başlangıcından 6-12 saat kadar sonra kanda yükselir, 3-5 gün sonra normal serum düzeyine döner. Apses ya da psödokist gibi komplikasyonlarda daha uzun süre serum düzeyi yüksek kalabilmekle beraber AP li hastaların

yaklaşık %19'unda amilaz değerinde artış görülmeyebilir. AP teşhisinde amilazın duyarlılığı %67-83, özgüllüğü %85-98' dir. Amilaz pankreatit dışında çeşitli hastalıklarda da yükselebildiği için lipaza göre özgüllüğü düşüktür. Serum amilaz değerleri ile AP nin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktur.[73] Alkole bağlı pankreatit hastalarında amilaz üretimindeki yetersizlik nedeniyle, hipertrigliseridemiye bağlı AP gelişen hastalarda ise TG nin amilaz ölçümelerini etkilemesi sonucu amilaz seviyesi belirgin bir artış görülmeyebilir.[44]

Lipaz, pankreas asiner hücrelerinde sentezlenir ve depolanır. %99'dan fazlası daha sonra duktal sistemlerde atılır ve %1'den azı dolaşıma geçer. AP tanısı için serum lipazının duyarlılık %82 ve özgüllüğü %100 dür. [73] Semptomların başlamasından 4-8 saat sonra yükselir, 24.saatte pik yaparak 8-14.günlerde normal serum seviyesine döner. Lipaz, serum düzeyinin amilaza göre daha erken yükselip kanda daha uzun süreli yüksek kalması nedeniyle AP tanısını koymada daha değerlidir.[74] Tripsin aktivasyonu erken dönemde gerçekleşmesinden dolayı Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP); erken AP saptanmasında önemli olup AP ciddiyetinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.[75]

Ayrıca akut pankreatitte üriner ve serum tripsinojen-2 seviyeleri genellikle birkaç saat içinde yüksek seviyelere yükselir ve üç gün içinde düşmesi sebebiyle erken AP de yol gösterici olabilir.Ancak AP tanısındaki yerini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.[74]

AP de sistemik inflamatuvar yanıt veya enfeksiyona sekonder lökositoz ve bir akut faz reaktanı olan CRP artışı görülebilir. Üçüncü boşluklara sıvı kaybına bağlı hemokonsatrasyon ve bunun sonucunda hematokritte yükselme, hipovolemi, prerenal azotemi nedenli BUN (kan üre azotu) ve kreatinin artışı, hiperglisemi, hipoalbuminemi, hipokalsemi saptanabilir. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri daha çok biliyer etiyojide artış gösterir. 150 IU/L'den yüksek ALT düzeylerinin biliyer etyoloji AP tanısında %95 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.[76]

2.3.5.3. Radyolojik Bulgular

Direkt batın ve akciğer grafisi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ERCP, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) AP ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir.[77]

Direkt Karın ve Akciğer Grafileri: Direkt grafiler radyolojik değerlendirmede ilk basamakta kullanılabilir ancak AP tanısında yeri sınırlıdır. Çoğu vakada özellikle hafif şiddetli AP lerde direkt grafilerde herhangi bir bulgu saptanmaz. Nadiren ciddi vakalarda batın grafisinde pankreasa komşu barsak ansında dilatasyona bağlı ‘sentinel loop belirtisi’ ve pankreasa komşu kolon segmentindeki spazm nedeniyle kolonda gaz dolu bölümün ardından ani kesilmesine bağlı ‘cut-off belirtisi’ saptanabilmektedir. Eğer hastada ileus gelişmiş ise direkt batın grafisinde hava sıvı seviyeleri görülebilir. Nadiren kalsifiye safra taşları ve pankreasta kalsifikasyon görülebilir. Akciğer grafisinde ise diyafram elevasyonu, plevral effüzyon, atelektazi, pulmoner infiltrasyonlar veya akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi şiddetli AP ile ilişkili bulgular saptanabilmektedir.[76], [78]

Ultrasonografi (USG): Batın USG erken dönemde AP etiyolojinin belirlenmesi ve komplikasyonların değerlendirilmesi açısından tanıda öncelikli olarak tercih edilmektedir. Ucuz ve tekrarlanabilir olması, gebelerde güvenle kullanılabilir olması ve özellikle safra taşlarının gösterilmesinde yüksek özgüllüğünün olması en önemli avantajlarındandır. Safra kesesi taşlarının gösterilmesinde duyarlılığı %95, koledok taşlarını göstermede ise yaklaşık %50 dir. Pankreas parankiminde değişiklikler, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokist saptanabilir. Ancak pankreasın retroperitoneal yerleşiminden kaynaklanan kolon veya mide gazı nedeniyle her zaman optimal görüntü alınamayabilir. Ayrıca pankreatik nekrozu net olarak tanımlamakta yetersizdir.[79]

Bilgisayarlı tomografi (BT): AP tanı ve takibinde USG ye göre daha doğru ve hassas sonuçlar veren görüntüleme yöntemidir. AP in etiyolojisi, şiddeti ,komplikasyonları, ayırıcı tanı ve özellikle pankreas nekrozunu belirlemede önemli yere sahiptir. Hafif şiddetli AP olgularında tomografide pankreas tatmiyle normal görülebilmekle birlikte pankreatik genişleme, ödem ve peripankreatik inflamasyona sekonder düzensiz sınırlı pankreas da görülebilmektedir. Şiddetli AP vakalarında, pankreas nekrozun varlığını, derecesini ve lokal komplikasyonları (peripankreatik sıvı toplanması, nekrotik koleksiyon, psödokist, duvarlı nekroz) belirlemede üstündür. Bulguların tomografide net olarak görülebilmesi için semptomların başlangıcından en az 72 saat sonra intravenöz kontrastlı BT görüntülenmesinin yapılması önerilmektedir.[80], [81] AP tanısının net koyulamadığı durumda tanıyı doğrulama amacı dışında tanı anında BT görüntülenmesine gerek yoktur. Klinik açıdan şiddetli akut pankreatit tablosu gösteren, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen ve komplikasyondan şüphe duyulan hastalarda çekilmelidir. Kontrast madde

maruziyetinin olması, hastalığın ilk 48 saatinde bulguları net olarak gösterilememesi, biliyer sistemde kalsifiye olmayan veya küçük boyutlu taşların saptanmasında yetersiz kalması dezavantajlarıdır. AP şiddetini belirlemede Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (CTSI) (Balthazar, 1990), Modifiye CTSI (Mortele, 2004) gibi skorelama sistemleri geliştirilmiştir. [82]

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): AP tanı ve takibinde BT ye alternatif görüntüleme yöntemidir. BT ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının benzer ya da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Daha az olan nefrotoksisite riski, sıvı koleksiyonu, abse, nekroz, hemoraji, psödokist ayrımını daha başarılı yapması, pankreatik kanal ve safra kanallarının BT ye göre daha net görüntülenmesi, radyasyon içermemesi nedeniyle gereklilik halinde sık çekimler yapılabilir olması, gebelerde ve BT de kullanılan kontrast maddeye karşı alerjisi olanlarda tercih edilebilir olması avantajlarındandır. [83], [84]

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP): Pankreas kanalları ve ekstrahepatik safra yollarının değerlendirilmesinde kullanılan safrayolu taşlarını göstermede duyarlılığı oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemidir.[85]

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP): Safra taşları, duktal darlıklar, periampuller bölge tümörleri, pankreas divisum gibi birçok etiolojinin tespit ve tedavisinde kullanılan önemli bir endoskopik girişimdir. Bu nedenle özellikle idiyopatik akut pankreatit olgularında etiolojinin tespitinde faydalıdır. Yapılan çalışmalarda idiyopatik pankreatit hastalarında ERCP ile %30-50 oranında etiolojinin aydınlatılmış olduğu görülmüştür. Erken ERCP yapılması hafif AP vakalarında önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda akut şiddetli biliyer pankreatit vakalarında ilk 24 saat içinde yapılan ERCP işleminin sepsis gelişim sıklığını azalttığı ve kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde yapılan sfinkterotominin hastalarda AP rekürrensi azalttığı gösterilmiştir. ERCP sonrası vakaların %1-10'unda akut pankreatit komplikasyon olarak gelişebilmektedir. [86]–[88]

Endoskopik ultrasonografi (EUS): Safra taşlarını, periampuller lezyonları, pankreatik kanalı, kistleri gösterebilmede, diğer görüntülemelerde saptanamayan çok küçük taşların araştırılmasında USG,BT ve MR a göre çok daha duyarlı minimal invaziv görüntüleme yöntemidir. [89]

2.3.6. Ayırıcı Tanı

Peptik ülser, kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, GİS perforasyonu, akut apandisit, ileus, mezenter iskemi, mezenter arter trombozu, yaygın peritonit, miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, renal kolik gibi karın ağrısı yapabilecek her hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Kronik pankreatit, böbrek yetmezliği, akut kolesistit, barsak enfarktı, ileus, duodenal ülser, pankreas tümörleri, diyabet, diyabetik ketoasidoz, HIV hastalığı, HCV enfeksiyonu, ERCP işlemi, makrolipazemi, sarkoidoz, çölyak hastalığı, hiperlipazemiye neden olabilen ilaçlar, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi lipaz yüksekliği yapabilecek nedenler akılda tutulmalıdır. Amilaz yüksekliği yapabilen ise psödokist, alkolizm, siroz, akut kolesistit, tükürük bezi hastalıkları, parotit, travma, cerrahi, ERCP işlemi, intestinal obstrüksiyon, radyasyon, asidoz, renal yetmezlik, makroamilazemi, ektopik gebelik, fallop tüp hastalıkları, anoreksiya ve bulumiya ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardandır. [73], [90]

2.3.7. Akut Pankreatit Şiddetinin Değerlendirilmesi

AP'nin prognoz tayininin erken yapılması tedavinin doğru ve hızlı planlanmasında büyük önem taşımaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde lokal ve sistemik komplikasyonlar gelişerek AP şiddetli seyretmektedir. AP li hastalarda toplam mortalite %2-5 iken bu oran şiddetli AP de %50 'ye kadar yükselmektedir. Özellikle yüksek riskli hasta grubunda agresif sıvı desteği, lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından yakın takip, uygun antibiyotik kullanımı ve endoskopik girişimsel işlemler gibi spesifik tedavilerin zaman kaybetmeden uygulanması mortalite oranlarını düşürmektedir. [2]

AP prognozunu belirlemede birçok farklı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar; Ranson skorlaması, Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II) skoru, SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) , Bedside index of severity in AP (BISAP) skoru, İmrie (Modifiye Glasgow II) Skorlaması , Harmless Akut Pankreatit Skoru (HAPS) , abdominal bilgisayarlı tomografiye (BT) dayalı Balthazar Şiddet skoru ve Organ yetmezliği temelli skorlar (Sequential organ failure assesment (SOFA) 2 skorlaması, Marshall organ disfonksiyonu skoru vb.) dir. [3]

2.3.7.1. Ranson Kriterleri

Ranson ve arkadaşları tarafından 1974 yılında belirlenen kriterler AP şiddetini belirlemede kullanılmış en eski ve en sık kullanılan skorlama sistemlerinden birisidir. Toplamda 11 parametre içermektedir. Bunlardan 5'i hastanın başvuru anında, 6'sı sonraki 48 saatte değerlendirilmektedir. Her bir parametreye bir puan verilir, skor arttıkça mortalite oranı

artmaktadır. 3 ve üstü puan alan hastalar şiddetli pankreatit grubuna girer morbidite ve mortalite oranı %62'lere kadar çıkmaktadır. Biliyer pankreatit için 10 parametrelilik modifiye şekli kullanılmaktadır. Ranson kriterleri her ne kadar hastalığın şiddetini değerlendirmede başarılı olsa da kriterlerin sayısının çokluğu, tam puanlama için 48 saatlik süre gerekmesi, akut ödematöz interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit ayırımının kesin olarak yapılamaması dezavantajları bulunmaktadır.[91]

Tablo 3. Ranson Kriterleri [91]

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

Tablo 4. Ranson skorunun mortalite ile ilişkisi [91]

Ranson Skoru	Mortalite
0-2 puan	%0-3
3-4 puan	%15
5-6 puan	%40
7-11 puan	%100

2.3.7.2. APACHE-II Skoru

Yoğun bakım hastalarını değerlendirmek için geliştirilmiş bir skarlama sistemi olup AP şiddetini belirlemede de kullanılmaktadır. Günlük olarak değerlendirilebilen bu skarlama başvuru anında APACHE II skorunun ≥ 8 olması şiddetli hastalığın göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte mortalitesi %11-18 olarak bildirilmiştir. [70] (Tablo5-6-7)

12 fizyolojik değişken değerlendirilir, yaş ve kronik hastalık varlığına göre ekstra puanlama yapılmaktadır. (Tablo 5-6-7.) Skarlama sisteminin pankreatit şiddetini tespit etmede spesifitesi %92, sensivitesi %75'tir. [92] Avantajları; ilk 24 saatte erken öngörü sağlayabilmesi ve günlük olarak hesaplanabilmesi iken dezavantajları ise; interstisyel-nekrotizan pankreatit ayrımının gösterilememesi, skarlama sistemlerine göre karmaşık ve çok sayıda parametre içermesi, kullanımının zorluğudur.[93]

2.3.7.3. SIRS Skarlaması

AP hastalarında SIRS varlığı yüksek mortalite ile ilişkilidir. SIRS vücut sıcaklığı kalp hızı lökosit sayısı,solunum sayısı/parsiyel oksijen basıncı kriterlerinden oluşmaktadır. Tabloda belirtilen değerlerden ikisini karşılayan hastalar SIRS olarak kabul edilir. Günlük olarak değerlendirilebilir. Yapılan bir çalışmada başvuru anında SIRS mevcut olan hastaların mortalitesi %25, başvuru anında SIRS mevcut fakat takibinde gerileyen hastaların mortalitesi %8, başvuru anında SIRS kriterlerini karşılamayan hastaların mortalitesi ise %0 olarak saptanmıştır.[94]

Tablo 8. SIRS Kriterleri [95]

Ateş>38,3°C veya <36,0°C
Kalp hızı >90 atım/dakika
Solunum hızı> 20 soluk sayısı/dakika veya PaCO₂<32 mmHg
Lökosit>12.000 hücre/ml, %10 immatür (band) formu

Tablo 5. APACHE II Skorlama Sistemi [95]

PUANLAMA	(+ 4)	(+ 3)	(+2)	(+1)	0	(+1)	(+2)	(+3)	(+4)
Rektal ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama Kan Basıncı	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız / dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum hızı/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenasyon a) $\text{FiO}_2 > 0.5$	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b) $\text{FiO}_2 < 0.5$	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69	-	5.5-5.9	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa x2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HCO ₃ (kan gazı yoksa)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

FiO_2 : Fraksiyone Oksijen ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

Tablo 6. Yaş Skoru

<44	0
45-54	2
55-64	3
65-70	5
>70	6

Tablo 7. Kronik Sağlık Skoru

Elektif Post-op	2
Acil Post-op	5
Kronik Hastalık	5

2.3.7.4. BISAP Skoru

BİSAP skorlaması acil şartlarda dahi değerlendirilebilmesi ve diğer birçok skorlama sistemine göre çok daha az parametre gerektirmesi açısından kullanımı kolay bir skorlama sistemidir. SIRS kriterleri, kan üre azotu (BUN) değeri, Glaskow koma skalası, yaş ve plevral effüzyon varlığı olmak üzere 5 değişken değerlendirilerek hesaplanmaktadır. Başvurunun ilk 24 saatinde skorlama yapılır, her parametre 1 puan alır. 3 ve üzeri puan yüksek mortalitenin

göstergesidir. 2 ve altında puan alan hastalarda mortalite <%2, 3-5 puan alan hastalarda ise>%15 olarak saptanmıştır.[96], [97]

Tablo 9. BİSAP Skorlaması [96]

BUN>25mg/dl (8.9 mmol/L)	1 puan
Bozulmuş mental durum (Glaskow Koma Skalası<15)	1 puan
SIRS kriterlerinden en az ikisinin karşılanıyor olması	1 puan
Yaş>60	1 puan
Plevral effüzyon varlığı	1 puan
• 0-2 puan mortalite <%2 • 3-5 puan mortalite >%15	

Tablo 10. Glasgow Koma Skalası (GKS)

MOTOR	VERBAL	GÖZ
6- Emirlere uyma		
5- Ağrıyı lokalize etme	5-Oryante	
4- Fleksör yanıt	4-Konfüze, uygunsuz konuşma	4-Spontane açık
3- Dekortike	3-Birbirinden bağımsız kelimeler	3-Sesli uyaran ile açık
2- Deserebre	2-Anlamsız sesler	2-Ağrılı uyaran ile açık
1-Yanıt yok	1-Cevapsız	1-Açmıyor

Glaskow Koma Skalası 3-15 puan arasında değerlendirilir.

2.3.7.5. İmrie Skorlaması

Imrie ve arkadaşları tarafından Ranson Kriterleri modifiye edilerek oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Başvurudan 48 saat sonra değerlendirilen tablodaki 8 parametreyi içerir. Her bir kriter için 1 puan verilir, 3 puanın altında mortalite %3'tür, 3 veya daha fazla puanın olması hastada kötü prognoz olarak değerlendirilir. Imrie skorlamasının ; şiddetli

akut pankreatitte duyarlılığı %71, özgüllüğü %78, mortalitede duyarlılığı %100, özgüllüğü %58.7 saptanmıştır.[98]

Tablo 11. Imrie Skorlaması[98]

Başvurudan 48 saat sonra	
Yaş >55	Albümin <3,2 mg/dL
Lökosit>15.000/mm ³	LDH >600 IU/L veya AST >200 IU/L
Kalsiyum <8 mg/dL	Glukoz >180 mg/dL
BUN >16 mg/dL	PO ₂ <60 mmHg

LDH:Laktat Dehidrogenaz AST:Aspartat Aminotransferaz PO₂: Parsiyel oksijen basıncı BUN:Kan üre nitrojeni

2.3.7.6. Harmless Skoru (HAPS)

Başvurunun ilk 30 dk'sında tabloda belirtilen 3 kriter değerlendirilerek AP şiddetini öngören skorlama sistemidir. Üç kriterden de puan alınmadığında hastalık şiddetinin hafif olduğu düşünülmektedir.[99]

Tablo 12. Harmless Skorlaması [99]

Başvurunun ilk 30 dk'sında	
Fizik muayenede abdominal rebound varlığı	1 puan
Hematokritin erkeklerde %43, kadınlarda %39,6 ve üzeri olması	1 puan
Serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dl ve üzeri olması	1 puan

2.3.7.7. Balthazar Şiddet Skoru

Balthazar ve arkadaşları pankreatik nekroz varlığı ile mortalite ve morbidite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. [100] Pankreasın inflamasyon derecesine dayanan Balthazar skorlama sistemine pankreatik nekroz derecesi eklenerek Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi

(CTSI) olarak tanımlanmıştır. Balthazar skorunda 7 ve üzerinde alınan puan şiddetli AP'yi öngörmekle birlikte en yüksek puan 10'dur.[100] (Tablo 13.) 2004 yılında CTSI daha da basitleştirilip ekstra pankreatik komplikasyonların da dahil edildiği Modifiye CTCI (MCTSI) oluşturulmuştur.Yapılan çalışmalarda CTSI ve MCTSI arasında AP şiddetini gösterme açısından anlamlı fark bulunmamış. CTSI için en yüksek skor 10 olup, 0-3 puan hafif,4-6 puan orta ve 7-10 puan şiddetli olarak belirtilmiştir. [101] CTSI indeksi baz alınarak yapılan bir çalışmada AP hastalarında 5 üzerinde skor alanlarda 5 altında skor alanlara göre mortalite 8 kat fazla, hastane yatışı 17 kat fazla, nekrostomi ihtiyacı 10 kat fazla bulunmuştur.[102]

Tablo 13. Balthazar Şiddet Skoru

	CTSI	MCTSI
Balthazar Skoru (Sınıflaması)	Puan	Puan
A: Normal pankreas	0	0
B: Pankreasın genişlemesi	1	2
C: Pankreas ve peripankreatik dokuda inflamatuvar değişiklikler	2	2
D: Tek bir alanda peripankreatik sıvı kolleksiyonu	3	4
E: İki veya daha fazla alanda peripankreatik sıvı kolleksiyonu	4	4
Pankreatik Nekroz		
Nekroz yok	0	0
Nekroz ≤ %30	2	2
Nekroz > %30-50	4	4
Nekroz > %50	6	4
Ekstrapankreatik komplikasyon*	-	2

Balthazar Şiddet Skoru = Balthazar Skoru + Pankreatik Nekroz

Hafif 0-3, Orta 4-6, Şiddetli 7-10 puan

** Plevral efüzyon, vasküler komplikasyon, parankimal komplikasyon, asit ve gastrointestinal sistem tutulumu durumlarından bir veya daha*

2.3.7.8. Organ Yetmezliği Temelli Skorlama Sistemleri

SOFA (the sequential organ failure assesment) skoru, Marshall organ disfonksiyonu skoru (Tablo 14.) , Bernard skoru, lojistik organ disfonksiyon sistemi skoru gibi skorlamalar ortaya konmuştur. Organ yetmezliği akut pankreatit ciddiyetini değerlendirmede önemli bir yere sahiptir.[103]

Tablo 14. Modifiye Marshall Skorlaması[104]

Organ Sistemi	Değerler	Skor
Respiratuar Sistem (PaO ₂ / FiO ₂)	>400	0
	301-400	1
	201-300	2
	101-200	3
	≤101	4
Renal Sistem (Serum Kreatinin, mg/dl)	<1,4 mg/dl	0
	1,4-1,8 mg/dl	1
	1,9-3,6 mg/dl	2
	3,6-4,9 mg/dl	3
	>4,9 mg/dl	4
Kardiyovasküler Sistem (SKB,mmHg)	>90 mmHg	0
	<90 mmHg (sıvı yanıtı var)	1
	<90 mmHg (sıvı yanıt yok)	2
	<90 mmHg ve pH <7,3	3
	<90 mmHg ve pH <7,2	4

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı FiO₂: Fraksiyone oksijen SKB:Sistolik Kan Basıncı

2.3.8. Sınıflama

İlk defa 1963 yılında uluslararası pankreatit sınıflaması yapılmıştır. Ancak sonraki dönemlerde yeni sınıflamalara ihtiyaç duyulmuş olup 1993 yılında Atlanta Sempozyumu'ndan sonra Atlanta sınıflama sistemi uygulamaya girmiştir. O dönemde hafif ve şiddetli akut pankreatit diye iki sınıfa ayrılmış ancak 2012'te klinik ve radyolojik kriterler baz alınarak güncellenmiş ve Revize Atlanta Sınıflaması oluşturulmuştur.[105]

Revize Atlanta kriterlerinde AP morfolojilerine göre interstisyel ödematöz pankreatit ve nekrotizan pankreatit olarak, ciddiyetine göre ise hafif şiddetli akut pankreatit orta şiddetli akut pankreatit ve şiddetli akut pankreatit olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların yaklaşık %80 ninde hafif şiddetli akut pankreatit olarak da bilinen interstisyel ödematöz pankreatit görülmektedir. Pankreatitin bu formunda organ yetmezliğine, lokal ve sistemik komplikasyonlara rastlanmaz. İnterstisyel ödematöz pankreatit, inflamatuvar ödem nedeniyle pankreas parankiminde artış ve peripankreatik yağ dokusunda inflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. Klinik semptomları genellikle ilk hafta içinde düzelmekle birlikte bu grupta mortalite %3 tür. Orta şiddetli pankreatit 48 saatten daha kısa sürede düzelen geçici organ yetmezliği veya kalıcı olmayan lokal ve sistemik komplikasyonlarla kendini gösterir. 48 saatten uzun süren kalıcı organ yetmezliği ile karakterize formu ise şiddetli pankreatit olarak tanımlanır. [105] (Tablo 15.)

Hastalarda organ yetmezliğinin varlığını değerlendirmek için Modifiye Marshall Skorlama Sistemi kullanılmaktadır. [104] (Tablo 14) Herhangi bir sistemde 2 veya daha fazla puan alınması “organ yetmezliği” olarak değerlendirilmektedir ancak KBY si olan bazal kreatinin düzeyi >1,4 mg/dl olan hastalar için skorlamanın kullanılması uygun değildir. [106]

Tablo 15. Revize Atlanta Sınıflaması [105]

Hafif şiddetli AP	• Organ yetmezliği yok • Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Orta şiddetli AP	• Geçici organ yetmezliği (<48 saat süren) • Devam eden organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyon varlığı
Şiddetli AP	• Bir veya daha fazla organda devam eden organ yetmezliği varlığı (>48 saat süren)

2.3.9. Komplikasyonlar

2.3.9.1. Sistemik Komplikasyonlar

AP hastalarında altta yatan komorbid hastalığın alevlenmesi durumu sistemik komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak Revize Atlanta Sınıflandırması'na göre AP'de oluşan organ yetmezlikleri (akut solunum yetmezliği, kardiyovasküler yetmezlik, böbrek yetmezliği) sistemik komplikasyonlardan ayrı ele alınmıştır. SIRS, ARDS, plevral efüzyon, akut koroner sendrom, perikardit, perikardiyal efüzyon, aritmiler, kalp ileti bozuklukları, Q-T ve T değişiklikleri, DİK (dissemine intravasküler koagülopati), kolesistit, portal, splenik veya hepatik ven trombozuna bağlı portal hipertansiyon, ileus, üst gastrointestinal sistem kanaması, ABY (akut böbrek yetmezliği), DM (diyabetes mellitus) gibi her sistemi etkileyebilecek komplikasyonlar görülebilir. Hastaların AP li hastaların yaklaşık %20 oranında Multi organ yetersizliği (MOF) görülebilmekle birlikte mortalite oranı %40'a kadar yükselmektedir. [105], [107]

2.3.9.2. Lokal Komplikasyonlar

AP'nin lokal komplikasyonları akut peripankreatik sıvı toplanması, akut nekrotik koleksiyon, psödokist, duvarlı nekrozdur. Akut peripankreatik sıvı toplanması ve akut nekrotik kolleksiyonlar ilk 4 hafta içinde oluşurken pankreatik psödokist ve duvarlı nekroz 4 haftadan sonra görülmektedir. Kolonik nekroz, splenik veya portal vende tromboz, gastrik çıkış disfonksiyonu diğer lokal komplikasyonlardandır. [105]

Peripankreatik Sıvı Toplanması; ilk dört hafta içerisinde gelişen tanımlanmış bir duvara sahip olmayan sıvı birikimidir. Genellikle asemptomatik seyreder drenaja gerek kalmadan kendiliğinden geriler ve nadiren enfekte olur. Yapılan bir çalışmada gelişen sıvı koleksiyonlarının çoğunun 7-10 gün içinde gerilediği ve sıvı koleksiyonlarının yalnızca %6,8'nin dört haftadan fazla kalarak pankreas psödokisti oluşturduğu saptanmıştır. [107]

Psödokist; interstisyel ödematöz pankreatite bağlı lokal koleksiyonların dört hafta sonrasında sınırları belli bir duvarla çevrilmesi sonucunda oluşan yapılardır. Genellikle solid komponent içermemekle birlikte hemoraji ya da enfekte psödokist gibi durumlarda yoğun içerikli olabilirler. Asemptomatik hastalar kontrastlı BT ve MRG ile takip edilirken karın ağrısı, gastrik veya duodenal obstrüksiyon, kilo kaybı, biliyer obstrüksiyon gibi semptomatik vakalarda perkütan, endoskopik veya cerrahi olarak drenajı gerekebilmektedir. [108]

Akut Nekrotik Koleksiyon; pankreas parankimi veya peripankreatik dokuda akut nekrotizan pankreatit sonrası genellikle ilk dört hafta içinde oluşan, içeriğinde sıvı ve nekrotik

materyaller bulunan koleksiyonlardır. Duvarlı nekrozdan farkı koleksiyonu çeviren duvarının olmamasıdır.[107]

Duvarlı Nekroz; akut nekrotik koleksiyonun dört hafta sonrasında sınırları belirgin duvar ile çevrelenmesi sonucunda oluşur. Pankreatitin şiddeti değişken bir komplikasyondur. Tanısında dinamik BT altın standarttır. Çoğunlukla 7- 10 gün kadar steril seyrettiği düşünülmektedir. Nekroz tanısı sonrasında enfeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Bunun için ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilebilir. Nekroz steril ise konservatif tedavi ile takibi önerilir. Nekroz sonrası hastada multi organ yetersizliği tablosu gelişir ve klinikte düzelme olmaz ise hastaya cerrahi debridman uygulanması önerilir [105], [109], [110]

2.3.10.Tedavi

AP in en önemli tedavi basamakları intravenöz sıvı replasmanı, ağrı palyasyonu ve beslenme desteğidir.

İntravenöz Sıvı Replasmanı: Tedavinin temelini ise agresif intravenöz sıvı replasmanı oluşturur. Oral alım azalması, kusma, özellikle de üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı gibi nedenlerle oluşan derin hipovolemi ve organ perfüzyon bozukluklarını önlemek için saatte 5-10 ml/kg intravenöz kristaloid solusyonlarla replasman yapılmalıdır. Ancak verilecek sıvı miktarı hastanın yaşı, kilosu, kardiyak ve renal fonksiyonu gibi faktörler göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Kristaloid sıvı seçiminde ringer laktat (RL) veya izotonik salinin her ikisinin de kullanılabileceği ve birbirine karşı belirgin üstünlükleri olmadığı belirtilmektedir.[111], [112]

Ağrı Palyasyonu: Yeterli sıvı desteği ile iskemik nedenli karın ağrısı azalabilmektedir. Ancak vakaların çoğunda opiyat analjezik gereksinimi olmaktadır. Parenteral meperidin, tramadol gibi opiyat türevleri kullanılırken morfin oddi sfinkter basıncını arttırabileceği için tercih edilmemektedir. [113]

Beslenme Desteği: Hastaların oral alımı kesilmelidir. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda erken hastanın bulantı ve ağrısının azalmasının takibinde olabilecek en erken sürede enteral alımın sağlanması önerilmektedir. Enteral beslenmenin uzun süre sağlanamaması nedeniyle hastanede yatış süresinin artışı, GİS mukozal bariyerin bozulması, sepsise eğilim olması gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Oral alımın tolere edilemediği hastalarda ise beslenme desteğinin parenteral nutrisyon yerine nazogastrik ya da nazojejunal tüp ile sağlanması önerilmektedir.[112], [114]

Hipertrigliserideminin Tedavisi: Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen AP olgularında TG düzeyinin 1000 -2000 mg/dl'den daha yüksek olduğu durumlarda taze donmuş plazmayla (TDP) plazmanın çıkarılmasını ve bir kolloid çözelti (Albümin veya plazma) ile değiştirilmesini sağlayan aferez işlemleri yapılmaktadır. Ciddi TG yüksekliği olan hastalarda, trigliserid düzeyinin 200 mg/dL'nin altında tutulmasının AP nüks riskini azalttığı bildirilmektedir.[46], [115]

İnsülin: Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen AP olgularında insülin kullanımı lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak ve hormon duyarlı lipazı inhibe ederek serum trigliserid düzeylerini düşürmektedir. Şiddetli hipertrigliseridemi vakalarında iv insülin, subkütan insülininden daha etkilidir. TG düzeyleri 500 mg/dl'nin altına düştüğünde insülin tedavisi sonlandırılabilir. [116]

Heparin tedavisi: Heparin, inflamatuvar hücrelerin doku hasarı olan bölgelere ve vasküler endotelial hücrelere lökosit adezyonunu azaltarak mikrotromboz oluşumunu azaltmaktadır. Böylelikle mikrosirkülasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Heparinin diğer bir faydası ise pankreas enzimlerini inhibe ederek hastalık seyri sırasında pankreas rejenerasyonunu hızlandırmasıdır. Ayrıca heparinin pankreatik ensefalopati gelişimi üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.[117], [118]

Antibiyotikler: Proflaktik antibiyoterapi kullanımının mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmadığı gösterilmesi nedeniyle rutin olarak başlanması önerilmemektedir (118). Klinik olarak olası enfeksiyona işaret eden durumlarda, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu, kolanjit gibi enfeksiyonların birlikteliği ve/veya kan, idrar veya diğer vücut sıvı örneklerinden alınan kültürlerde üreme saptanması halinde antibiyoterapiye başlanmalıdır. İnfekte pankreatik nekroz varlığında antibiyoterapi başlanırken steril nekrozda proflaktik antibiyotik önerilmemektedir. [119]

Komplikasyonların Tedavisi: Sıvı kolleksiyonları ve psödokistler ise genellikle sterildir ve kendiliğinden geriler.[119], [120] Asemptomatik psödokistlere tedavi gerekmezken obstrüksiyon oluşturmaları, ağrıya ya da kanamaya sebep olmaları ve enfekte olmaları halinde endoskopik, perkutan ya da cerrahi teknikler ile tedavi edilmelidir. [108] Akut nekrotizan pankreatitte perkütan drenaj, transgastrik endoskopik nekrezektomi, video yardımcı retroperitoneal debridman (VARD) ve açık nekrezektomi gibi basamaklı tedavi önerilmektedir. [121]

3. MATERİYAL-METOD

3.1. Araştırmanın Türü

Çalışmamız analitik ve kesitsel tipte, tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na “Akut Pankreatit Hastalarının Crp-Albumin Oranı, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Glukoz – Lenfosit Oranı ile Hastalığın Şiddeti, Hastane İçi Mortalite ve Hastanede Kalış Süresi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” konulu klinik araştırmasının yapılmasına 10.03.2022 tarihinde onay verilmiştir. Verilerin güvenilirliğini arttırmak amacıyla örneklem büyüklüğünün artırılması amacıyla 11.05.2022 tarihli önemli değişiklik formu ve ekleri görüşülmüş 11.05.2022 tarihli, E-53043469-050.04.04-172089 sayılı kararı ile etik kurallara uygun olduğu görülmüştür.

3.3. Örneklem ve Hasta Seçimi

Çalışmamıza Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2012- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında, akut pankreatit tanısı ile hospitalize edilen 18 yaş üstü tüm hastalar dahil edildi. Tipik karın ağrısı, normalin üç katından fazla yükselen amilaz-lipaz değerleri ve radyolojik görüntülemelerde (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya abdominal ultrasonografi) akut pankreatitin karakteristik bulguları kriterlerinden en az ikisi olan hastalar akut pankreatit olarak kabul edildi. AP tanısı alan hastalar yapılan radyolojik görüntülemeler neticesinde (ayakta direkt batın grafisi batın USG, BT, MR) biliyer ve non-biliyer olarak sınıflandırıldı. Görüntülemelerde safra kesesi ya da safra kanallarında taş veya çamur tespit edilen hastalar ve ALT düzeyleri normalden üç kat artmış hastalar biliyer akut pankreatit kabul edilecek olup, bu kriterleri karşılamayanlar akut nonbiliyer pankreatit kabul edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, amilaz, lipaz, kreatin, nötrofil, lenfosit, glukoz, crp, albümin, akut pankreatit etiyojisi (biliyer/non biliyer akut pankreatit olmak üzere), lokal komplikasyonlar, sistemik komplikasyon varlığı organ yetmezliği varlığı, hastane içi mortalite, hastanede kalış süresini içeren verileri kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki crp-albumin oranı, nötrofil-lenfosit oranı, glukoz -lenfosit oranı ile hastalığın şiddeti, hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresi karşılaştırılması planlandı.

Akut pankreatit şiddetini derecelendirebilmek için 2012 yılında yayınlanan Atlanta sınıflaması ve abdominal bilgisayarlı tomografiye (BT) dayalı Balthazar Şiddet skoru kullanıldı.

Revize Atlanta sınıflamasına göre AP hafif şiddetli, orta şiddetli ve şiddetli akut pankreatit olarak sınıflandırıldı. Organ yetmezliğine, lokal ve sistemik komplikasyonlara rastlanmayan pankreas parankiminde artış ve peripankreatik yağ dokusunda inflamatuvar değişikliklerle karakterize formu ‘hafif şiddetli pankreatit’, 48 saatten daha kısa sürede düzelen geçici organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar ve/veya eşlik eden hastalığın alevlenmesi giden formu ‘orta şiddetli pankreatit’, 48 saatten uzun süren kalıcı organ yetmezliği ile karakterize formu ise ‘şiddetli pankreatit’ olarak kabul edildi. Organ yetmezliği olarak olarak pulmoner, kardiyovasküler ve böbrek yetmezliği kabul edildi. Pulmoner yetmezlik oda havasında $PaO_2 < 60$ mm Hg veya mekanik ventilatör ihtiyacı olarak; Kardiyovasküler yetmezlik, sıvı resüsitasyonundan sonra devam eden şok gelişimi (sistolik basınç < 90 mm Hg) olarak; Böbrek yetmezliği, önceden böbrek hastalığı olmayan hastalarda rehidrasyondan sonra serum kreatinin düzeyinin > 2 mg/dL olması veya hemodiyaliz ihtiyacı olarak tanımlandı. Lokal komplikasyonlar olarak akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz; Sistemik komplikasyon olarak akut pankreatit tarafından tetiklenen önceden var olan bir komorbiditenin alevlenmesi kabul edildi.

Abdominal bilgisayarlı tomografiye (BT) dayalı Balthazar Şiddet skoru balthazar sınıflaması (0-4 puan) ve pankreatik nekroz (0-6 puan) puanının toplamı olarak değerlendirildi. Böylelikle minimum skor 0, maksimum skor 10 olarak değerlendirildi. Balthazar sınıflamasında akut pankreatit hastaları abdominal bilgisayarlı tomografiye göre A-E derecelerine göre sınıflandırıldı. A: Normal pankreas: 0 puan, B: Pankreas boyutlarında artma: 1 puan, C: Pankreas dokusu ve peripenkreatik yağlı dokuda inflamatuvar değişiklikler: 2 puan, D: Düzensiz sınırlı, tek sıvı kolleksiyonu: 3 puan, E: Düzensiz sınırlı 2 ya da daha fazla sıvı kolleksiyonu: 4 puan olarak tanımlandı. Pankreatik Nekroz ise nekrozun olmaması 0 puan, %30’dan az nekroz 2 puan, %30-50 arası nekroz 4 puan, %50’den fazla nekroz 6 puan olarak değerlendirildi. Bu skorlara göre 0-3 puan ‘Hafif şiddetli AP, 4-6 puan ‘Orta şiddetli AP’ ve 7-10 puan ‘Şiddetli AP’ olarak sınıflandırıldı.

3.3.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmamız için 01.01.2012 ve 01.01.2022 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut pankreatit tanısı ile yatışı yapılmış olan 351 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ölçülmüş verileri hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından kaydedildi. Gebe hastalar, aktif malignitesi olan hastalar ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dışlanma kriterleri taşıyan 35 hasta (30 hasta aktif malignitesi olması ,5 hasta gebe olması nedeniyle) çalışma dışı bırakıldı. Hastane bilgi sisteminde ve dosyalarında bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 200 hasta ile çalışma grubunu oluşturuldu.

3.4. İstatistiksel Analiz

Toplanmış olan verilerin analizi ve istatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 26.0 programı ile yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile incelendi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler medyan (25.-75.persantil), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Balthazar Şiddet Skoru ve Atlanta sınıflama skoru şiddetli AP ile uyumlu olanları ve hastane içi mortaliteyi belirlemede parametrelerin tanı etkinliğini incelemek için ROC analizi kullanıldı. En iyi kesim noktasını belirlemek için Youden indeksi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Veriler

Çalışmamıza 80 (%40) 'i erkek 120 (%60)'si kadın olmak üzere toplam 200 AP hastası dahil edildi. Kadın hastaların yaş ortalaması $66,93 \pm 17,88$ erkek hastaların yaş ortalaması $59,41 \pm 19,38$ yıldı. 126 (%63) hastanın yaşı 60 yaş ve üzerindeydi.

Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

		n	%
Yaş	60 yaş altı	74	37,0
	60 yaş ve üzeri	126	63,0
Cinsiyet	Kadın	120	60,0
	Erkek	80	40,0

Ek hastalıklar incelendiğinde diyabetes mellitus (DM) tanılı hasta sayısı 59 (%29,5), hipertansiyon (HT) tanılı hasta sayısı 93 (%46,5), kronik böbrek hastalığı (KBY) hasta sayısı 8(%4), kronik karaciğer hastalığı(KKH) 4 (%2), koroner arter hastalığı (KAH) tanılı hasta sayısı 21(%10,5), hiperlipidemi tanılı hasta sayısı 24(%12), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) tanılı hasta sayısı 19(%9,5), kardiyak aritmi tanılı hasta sayısı 13(%6,5), kalp yetmezliği tanılı hasta sayısı 12(%6), periferik ve serebral damar hastalığı tanılı hasta sayısı 7(%3,5), diğer hastalıklar grubundaki hasta sayısı ise 17(%8,5) olarak bulundu. 68(%34) hastanın ek hastalığı yoktu.

Tablo 17. Hastaların Ek hastalıklarına göre dağılımı

	n	%
Ek hastalık yok	68	34,0
Diyabetes Mellitus	59	29,5
Hipertansiyon	93	46,5
Kronik Böbrek Yetmezliği	8	4,0
Kronik Karaciğer Hastalığı	4	2,0
Koroner Arter hastalığı	21	10,5
Hiperlipidemi	24	12,0
KOAH	19	9,5
Kardiyak Aritmi	13	6,5
Kalp Yetmezliği	12	6,0
Periferik ve Serebral Damar Hastalığı	7	3,5
Diğer	17	8,5

Tüm hastalar incelendiğinde amilaz değeri 3 katından fazla hasta sayısı 149(%74,5) lipaz değeri 3 katından fazla hasta sayısı 179 (%89,5) idi. Hastaların tümünde karın ağrısı vardı. Hastaların 160 (%80) tanesinde abdomen bt görüntüleri AP ile uyumlu idi. Bu hastaların 22 (%11) tanesinde pankreatik nekroz varlığı tespit edildi.

Tablo 18. Hastaların AP tanı kriterlerine göre dağılımı

	n	%
Amilaz 3 katından fazla	149	74,5
Lipaz 3 katından fazla	179	89,5
Karın Ağrısı	200	100
Abdomen Bt de AP bulgusu	160	80,0
Pankreatik Nekroz varlığı	22	13,7

Etiyolojik incelemede Non-biliyer akut pankreatit olan hasta sayısı 89 (%44,5) , biliyer akut pankreatit olan hasta sayısı 111 (%55,5) di. Non-biliyer AP tanılı hastaların 45 (%37,5) kadın, 44 (%55) kadarı erkekdi. Biliyer AP tanılı hastaların 75 (%62,5) kadın, 36 (%45) kadarı erkekdi.

Tablo 19. Hastaların etiyolojilerinin cinsiyete göre dağılımı

		Kadın		Erkek		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Etiyoloji	Non-biliyer	45	50,5	44	49,5	89	44,5
	Biliyer	75	67,5	36	32,5	111	55,5
	Toplam	120	60	80	40	200	100

Lokal komplikasyonu olan hasta sayısı 137(%68,5), Sistemik Komplikasyonu olan hasta sayısı 27(%13,5), Organ yetmezliği olan hasta sayısı 42(%21) olarak saptandı. Lokal Komplikasyonu olan hastaların 84(%61,3)ü , Sistemik Komplikasyonu olan hastaların 18(%66,6) ve Organ yetmezliği olan hastaların 33(%78,5) u 60 yaş ve üzerindeydi.

Tablo 20. Lokal, Sistemik Komplikasyon ve Organ Yetmezliği Gelişiminin Yaşa göre dağılımı

	60 yaş altı		60 yaş ve üstü		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Lokal Komplikasyon	53	71,6	84	61,3	137	68,5
Sistemik Komplikasyon	9	12,2	18	66,6	27	13,5
Organ yetmezliği	9	12,2	33	78,5	42	21

Hastalar Atlanta Sınıflamasına göre incelendiğinde hafif AP olan hasta sayısı 52(%26), orta şiddetli AP olan hasta sayısı 79(%39,5), şiddetli AP olan hasta sayısı 69(%34,5) olarak bulundu.

Tablo 21. Hastaların Atlanta Sınıflamasına göre dağılımı

	n	%
Hafif AP	5	2
	2	6,0
Orta şiddetli AP	7	3
	9	9,5
Şiddetli AP	6	3
	9	4,5

Hastalar Balthazar Şiddet Skoruna göre incelendiğinde hafif AP olan hasta sayısı 150(%75), orta şiddetli AP olan hasta sayısı 38(%19), şiddetli AP olan hasta sayısı 12(%6) olarak bulundu.

Tablo 22. Hastaların Balthazar Şiddet Skoruna göre dağılımı

	n	%
Hafif AP	1	7
	50	5,0
Orta şiddetli AP	3	1
	8	9,0
Şiddetli AP	1	6,
	2	0

Bütün hastalar incelendiğinde 16 (%8) hastanın exitus olduğu görüldü. Exitus olan hastaların ortalama yaşı $72,5 \pm 17,4$ olup 60 yaş üzeri ex olan hasta sayısı 13 (%81,2) idi. Bu hastaların 10 tanesi kadın iken 3 tanesi erkekdi.

Tablo 23. Mortalitenin hastaların cinsiyet ve yaşına göre dağılımı

	60 yaş altı		60 yaş ve üstü		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kadın	0	0	10	100	10	62,5
Erkek	3	50,0	3	50,0	6	37,5
Toplam	3	18,8	13	81,2	16	100

Exitus olan hastalar incelendiğinde Atlanta Sınıflamasına göre hafif AP si olan hastaların hiçbirinin eksitus olmadığı görüldü. Orta şiddetli AP si olup exitus olan hasta sayısı 1 iken şiddetli AP si olup exitus olan hasta sayısı 15 di. Atlanta Sınıflamasına göre şiddetli AP de mortalite oranı %21,7 ydi.

Tablo 24. Mortalitenin Atlanta Sınıflamasına göre dağılımı

	Yaş ıyor	Exitu s	Mort alite
	n	n	%
Hafif	52	0	0
Orta	78	1	1,2
Şiddetli	54	15	21,7

Exitus olan hastalar incelendiğinde Balthazar Şiddet İndeksine göre hafif AP si olan hasta sayısı 6 (%3), orta şiddetli AP si olan hasta sayısı 5 (%2,5) şiddetli AP si olan hasta sayısı 5 (%2,5)di. Mortalite oranı hafif AP de %4, orta şiddetli AP de %13,1, şiddetli AP de %41,6 idi.

Tablo 25. Mortalitenin Balthazar Şiddet İndeksine göre dağılımı

	Yaşıyor	Exitus	Mortalite
	n (%)	n (%)	%
Hafif	144 (%72)	6 (%3)	4
Orta	33 (%16,5)	5 (%2,5)	13,1
Şiddetli	7 (%3,5)	5 (%2,5)	41,6

Yatış süreleri incelendiğinde hastaların ortalama $9,9 \pm 7,6$ gün yattığı en az yatan hastanın 1 gün en çok yatan hastanın 70 gün yatmış olduğu görüldü. 60 yaş altında kalış süresi $9,0 \pm 6,5$ gün iken 60 yaş ve üzerinde kalış süresi $10,5 \pm 8,2$ gün olarak saptandı.

Tablo 26. Hastanede kalış süresinin hastaların yaşına göre dağılımı

	60 yaş altı	60 yaş ve üstü
Hastanede Kalış Süresi	$9,0 \pm 6,5$ gün	$10,5 \pm 8,2$ gün

Atlanta sınıflamasına göre hafif şiddetli AP si olanlarda ortalama hastanede kalış süresi $7,0 \pm 3,4$ gün, orta şiddetli AP lerde $8,1 \pm 3,4$ gün, şiddetli AP lerde $14,2 \pm 10,8$ gün olarak saptandı.

Tablo 27. Hastanede kalış süresinin Atlanta Sınıflamasına göre dağılımı

	Hafif	Orta	Şiddetli
Hastanede Kalış Süresi	$7,0 \pm 3,4$	$8,1 \pm 3,4$	$14,2 \pm 10,8$

Balthazar şiddet indeksine göre hafif şiddetli AP lerde ortalama hastanede kalış süresi $9,0 \pm 7,1$ gün, orta şiddetli AP lerde $11,2 \pm 5,8$ gün, şiddetli AP lerde $17,0 \pm 13,0$ gün olarak saptandı.

Tablo 28. Hastanede kalış süresinin Balthazar Şiddet İndeksine göre dağılımı

	Hafif	Orta	Şiddetli
Hastanede Kalış Süresi	$9,0 \pm 7,1$	$11,2 \pm 5,8$	$17,0 \pm 13,0$

Tüm hastalar incelendiğinde araştırma grubunun ortalama laboratuvar değerleri Tablo 29-30-31. deki gibi bulunmuştur.

Tablo 29. Araştırma grubunun laboratuvar değerlerinin ortalamaları

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Crp	0,25	422	103,79	88,04
Albumin (g/dL)	1,60	5,60	3,66	0,65
Crp/Albumin	0,06	175,83	27,84	36,44
Nötrofil	2170	29400	11129,80	5808,17
Lenfosit	50	5260	1409,86	913,32
Nötrofil/lenfosit	0,88	272,20	14,91	24,77
Glukoz	59	733	148,10	88,03
Glukoz/Lenfosit	0,001	4,85	0,21	0,47

Tablo 30. Atlanta Sınıflamasına göre hastaların ortalama laboratuvar değerleri

	Hafif	Orta	Şiddetli
Crp	24,92±63,86	47,82±50,89	181,64±108,06
Albumin (g/dL)	3,88±0,60	3,83±0,49	3,30±0,69
Crp/Albumin	8,46±26,47	13,08±14,07	59,33±39,82
Nötrofil	8915±5301	9775±4028	14349±6529
Lenfosit	1621±1090	1446±822	1208±834
Nötrofil/lenfosit	9,19±9,53	14,09±31,35	20,14±23,37
Glukoz	120,48±47,53	146,80±84,23	170,41±108,41
Glukoz/Lenfosit	0,130±0,189	0,207±0,482	0,279±0,597

Tablo 31. Balthazar Şiddet Skoruna göre hastaların ortalama laboratuvar değerleri

	Hafif	Orta	Şiddetli
Crp	64,23±84,02	139,51±119,37	222,56±121,18
Albumin (g/dL)	3,73±0,61	3,56±0,69	3,10±0,72
Crp/Albumin	19,49±27,44	44,40±44,72	79,73±47,46
Nötrofil	9845±5070	14780±6457	15627±5589

Lenfosit	1484±940	1118±682	1400±1079
Nötrofil/lenfosit	14,28±27,95	17,16±10,96	15,59±9,45
Glukoz	146,47±94,45	149,37±49,54	164,50±103,65
Glukoz/Lenfosit	0,223±0,542	0,183±0,142	0,162±0,124

4.2. Analitik Tablolar

Yapılan istatistik analiz sonucunda Atlanta sınıflaması ile CRP/Albumin, Nötrofil/Lenfosit, Glukoz/Lenfosit arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Balthazar şiddeti ile CRP/Albumin, Nötrofil/Lenfosit, Glukoz/Lenfosit arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,012$).

Hastanede yatış süresi ile CRP/Albumin, Nötrofil/Lenfosit, Glukoz/Lenfosit arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$; $p=0,003$; $p=0,015$).

Tablo 32. Atlanta Sınıflaması, Balthazar Şiddet Skoru ve Hastanede kalış süresinin CRP/Albumin,NLR,GLR ile korelasyon analizi sonuçları

		Atlanta Sınıflama	CRP / Albumin	Nötrofil / Lenfosit	Glukoz / Lenfosit	Hastanede Kalış Süresi
Balthazar Şid.Sk.	r	0,407	0,371	0,307	0,177	0,257
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,012	<0,001
Atlanta Sınıflaması	r	-	0,657	0,345	0,263	0,395
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CRP/Albumin	r	-	-	0,370	0,211	0,419
	p			<0,001	0,003	<0,001
Nötrofil/Lenfosit	r	-	-	-	0,805	0,209
	p				<0,001	0,003
Glukoz/Lenfosit	r	-	-	-	-	0,172
	p					0,015

Yaşayan ve ölen hastalar arasında CRP, CRP/Albumin ve Nötrofil/Lenfosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,027$). Ölen hastaların CRP, CRP/Albumin ve Nötrofil/lenfosit düzeyleri yaşayanlardan anlamlı düzeyde yüksekti. Yaşayan ve ölen hastalar arasında Glukoz/Lenfosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,605$; $p=0,335$).

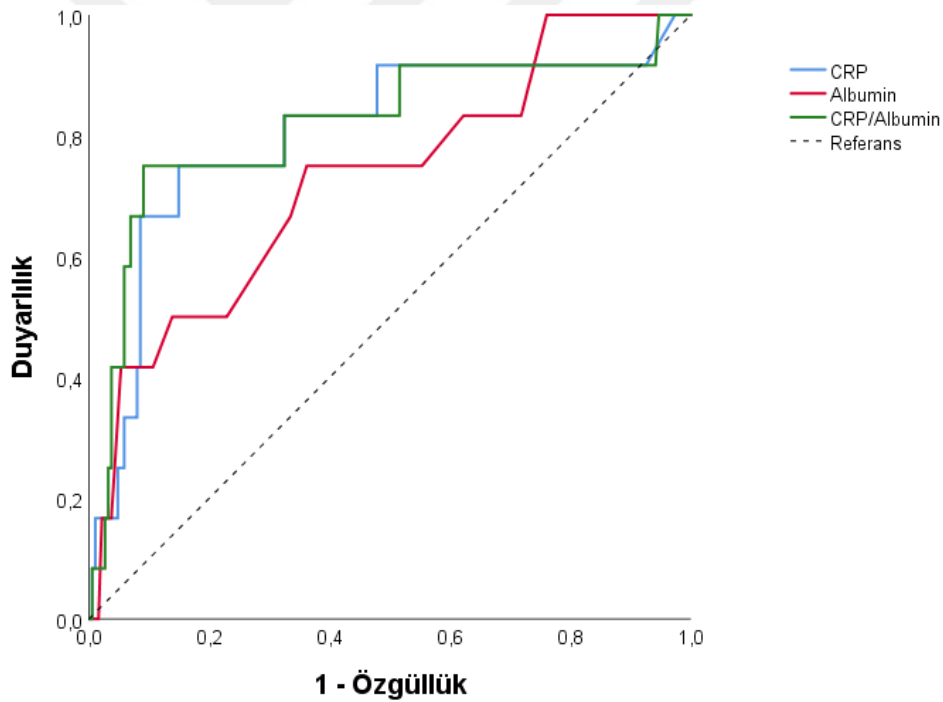
Tablo 33. Hastane içi Mortalitenin CRP/Albumin, NLR, GLR ile karşılaştırma sonuçları.

	Hastane içi mortalite		p
	Yaşıyor (n=184)	Öldü (n=16)	
CRP	30,3 (9,8 – 133,0)	147,5 (73,6 – 258,0)	0,001
CRP/Albumin	8,43 (2,28 – 35,72)	59,04 (24,17 – 95,53)	<0,001
Nötrofil/Lenfosit	8,06 (3,90 – 17,89)	12,03 (9,79 – 31,23)	0,027
Glukoz/Lenfosit	0,107 (0,059 – 0,190)	0,106 (0,097 – 0,187)	0,605

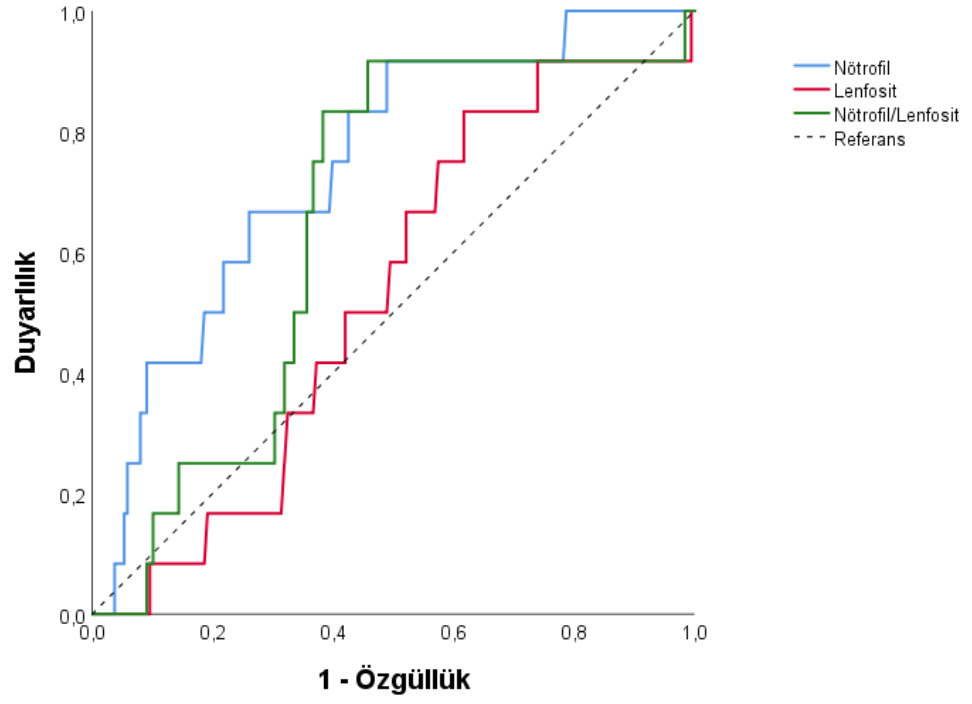
Balthazar şiddet skoru şiddetli olanları hafif ve orta olanlardan ayırt etmede CRP, Albumin, CRP/Albumin ve nötrofil değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CRP için kesim noktası 181 mg/L olduğunda Balthazar şiddet skoru şiddetli olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada %75 duyarlılık ve %85,1 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,803, $p<0,001$). Albumin için kesim noktası 3,550 g/dL olduğunda Balthazar şiddet skoru şiddetli olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada %75 duyarlılık ve %63,8 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,727, $p=0,008$). CRP/Albumin oranı için kesim noktası 72,911 olduğunda Balthazar şiddet skoru şiddetli olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada %75 duyarlılık ve %91 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,817, $p<0,001$). Nötrofil için kesim noktası 13060 mcL olduğunda Balthazar şiddet skoru şiddetli olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada %66,7 duyarlılık ve %73,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,744, $p=0,005$).

Tablo 34. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada kullanılan değişkenlere ilişkin ROC analizi sonuçları.

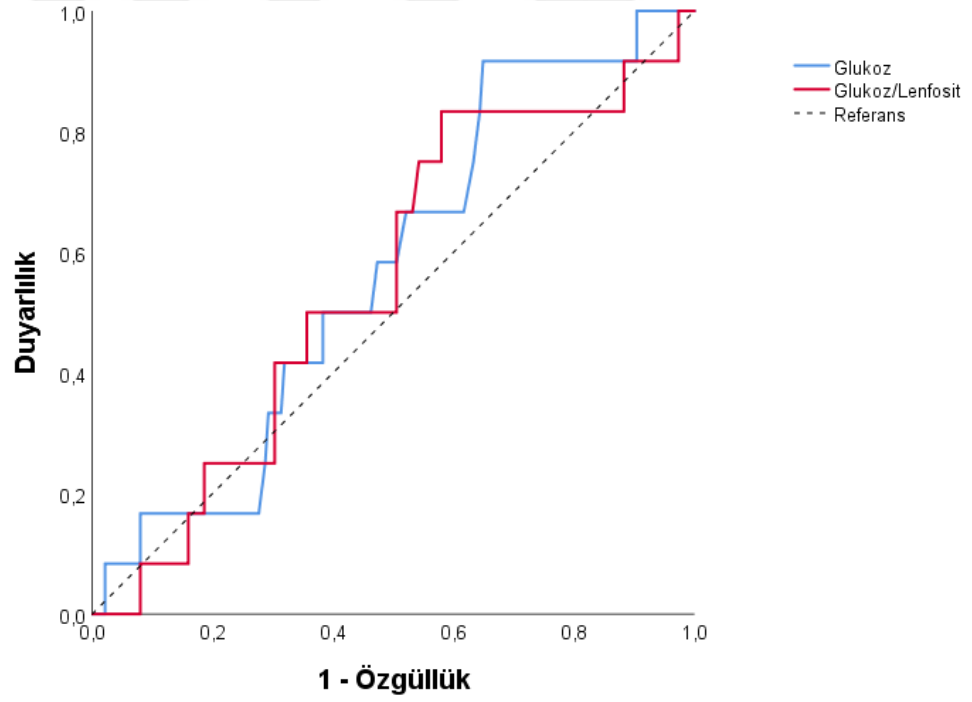
	Kesim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA	%95 Aralığı	Güven	p
					Alt sınır	Üst sınır	
CRP	181,0	0,750	0,851	0,803	0,652	0,955	<0,001
Albumin	3,550	0,750	0,638	0,727	0,573	0,882	0,008
CRP/Albumin	72,911	0,750	0,91	0,817	0,661	0,973	<0,001
Nötrofil	13060	0,667	0,739	0,744	0,613	0,874	0,005
Lenfosit	-	-	-	0,529	0,387	0,671	0,734
Nötrofil/Lenfosit	-	-	-	0,650	0,515	0,786	0,081
Glukoz	-	-	-	0,569	0,424	0,715	0,421
Glukoz/Lenfosit	-	-	-	0,552	0,396	0,709	0,544



Şekil 2. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta şiddetli AP olanlardan ayırmada CRP, Albumin ve CRP/Albumin değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.



Şekil 3. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta şiddetli AP olanlardan ayırmada Nötrofil, Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.



Şekil 4. Balthazar şiddet skoru şiddetli AP olanları hafif ve orta şiddetli AP olanlardan ayırmada Glukoz ve Glukoz/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.

Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırt etmede CRP, Albumin, CRP/Albumin, Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Glukoz ve Glukoz/Lenfosit değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

CRP için kesim noktası 69,40 mg/L olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %79,7 duyarlılık ve %83,2 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,880, $p<0,001$).

Albumin için kesim noktası 3,550 g/dL olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %63,8 duyarlılık ve %74,8 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,731, $p<0,001$).

CRP/Albumin oranı için kesim noktası 22,62 olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %79,7 duyarlılık ve %83,5 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,883, $p<0,001$).

Nötrofil için kesim noktası 9940 mcL olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %73,9 duyarlılık ve %60,3 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,729, $p<0,001$).

Lenfosit için kesim noktası 1355 mcL olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %65,2 duyarlılık ve %53,4 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,604, $p=0,015$).

Nötrofil/Lenfosit oranı için kesim noktası 8,694 olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %76,8 duyarlılık ve %64,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,709, $p<0,001$).

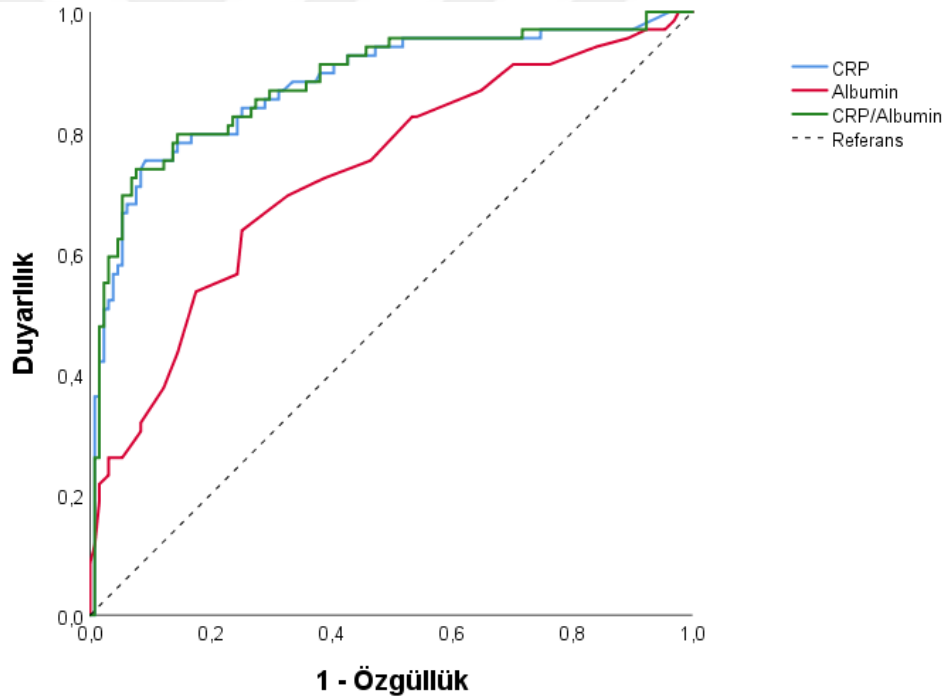
Glukoz için kesim noktası 121,5 md/dL olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %69,6 duyarlılık ve %51,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,611, $p=0,010$).

Glukoz/Lenfosit oranı için kesim noktası 0,9889 olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %71 duyarlılık ve %51,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,648, $p=0,001$).

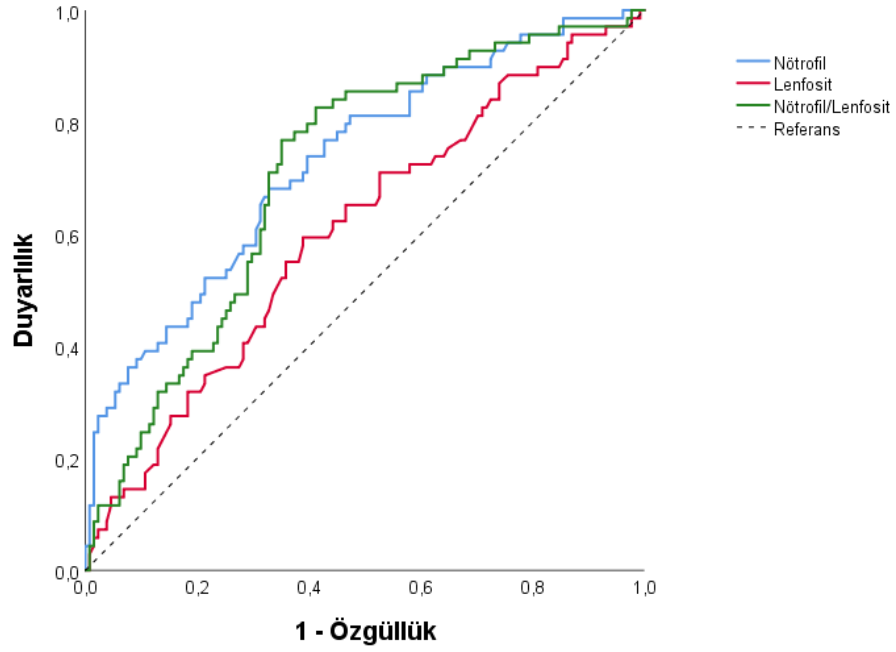
Tablo 35. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada kullanılan değişkenlere ilişkin ROC analizi sonuçları.

	Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA	%95 Aralığı Alt sınır	Güven Üst sınır	p
CRP	69,40	0,797	0,832	0,880	0,825	0,934	<0,001
Albumin	3,550	0,638	0,748	0,731	0,656	0,806	<0,001
CRP/Albumin	22,62	0,797	0,835	0,883	0,830	0,937	<0,001
Nötrofil	9940	0,739	0,603	0,729	0,656	0,802	<0,001
Lenfosit	1355	0,652	0,534	0,604	0,522	0,687	0,015
Nötrofil/Lenfosit	8,694	0,768	0,649	0,709	0,636	0,783	<0,001
Glukoz	121,5	0,696	0,519	0,611	0,529	0,692	0,010
Glukoz/Lenfosit	0,9889	0,710	0,519	0,648	0,569	0,727	0,001

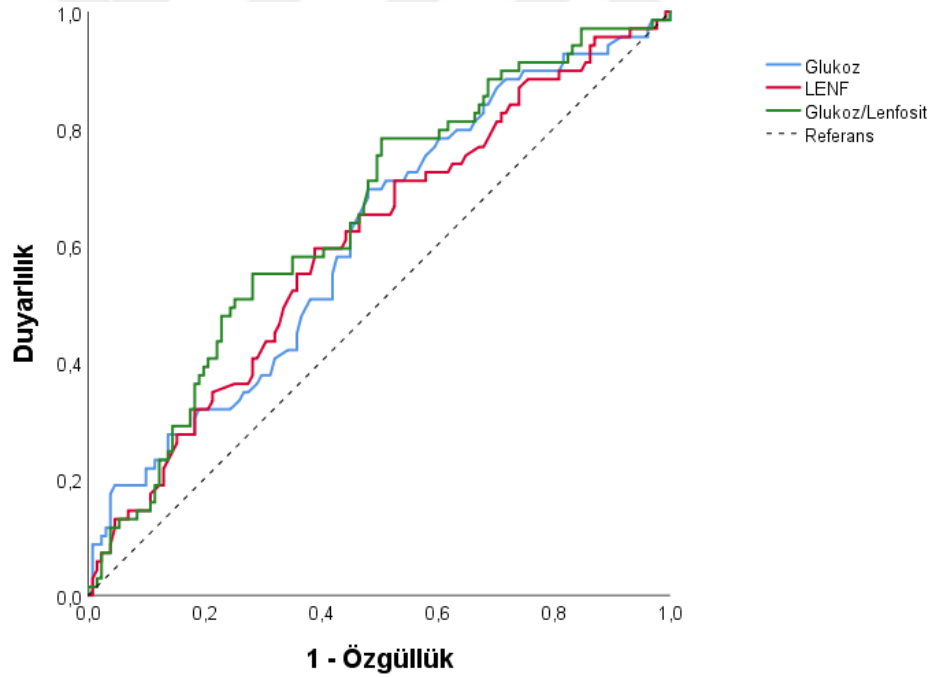
EAA: ROC eğrisi altında kalan alan



Şekil 5. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada CRP, Albumin ve CRP/Albumin değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.



Şekil 6. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada Nötrofil, Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.



Şekil 7. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada Glukoz, Lenfosit ve Glukoz/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.

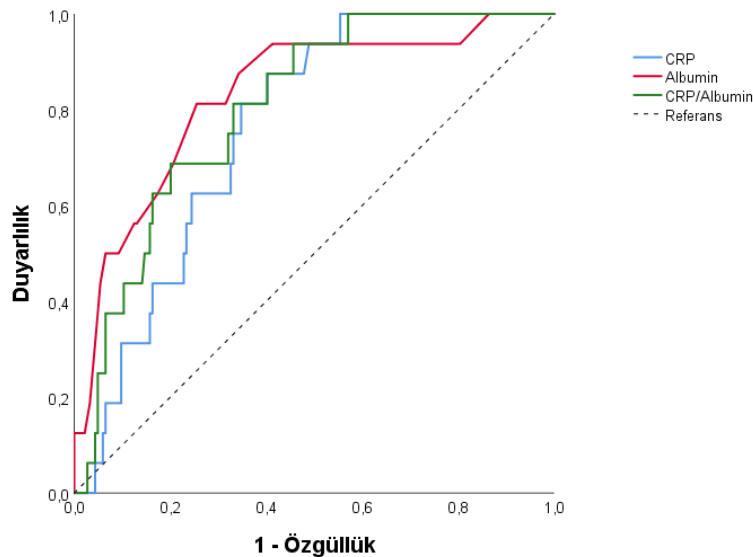
Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede CRP, Albumin, CRP/Albumin, Nötrofil ve Nötrofil/Lenfosit değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CRP için kesim noktası

49,41 mg/L olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %87,5 duyarlılık ve %59,8 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,760, p=0,001). Albumin için kesim noktası 3,350 g/dL olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %81,3 duyarlılık ve %74,5 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,830, p<0,001). CRP/Albumin oranı için kesim noktası 43,617 olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %68,8 duyarlılık ve %79,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,803, p<0,001). Nötrofil için kesim noktası 14210 mcL olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %68,8 duyarlılık ve %79,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,727, p=0,003). Nötrofil/Lenfosit oranı için kesim noktası 9,630 olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %87,5 duyarlılık ve %57,6 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,667, p=0,027).

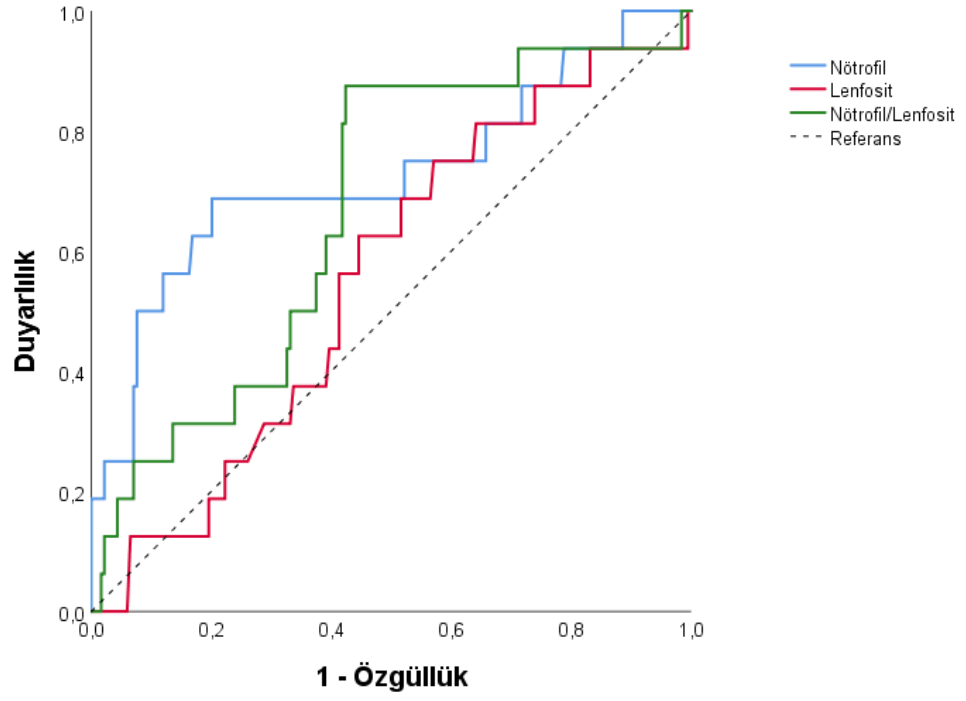
Tablo 36. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede kullanılan değişkenlere ilişkin ROC analizi sonuçları.

	Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA	%95 Aralığı	Güven	p
		k	k		Alt sınır	Üst sınır	
CRP	49,41	0,875	0,598	0,760	0,673	0,847	0,001
Albumin	3,350	0,813	0,745	0,830	0,725	0,936	<0,001
CRP/Albumin	43,617	0,688	0,799	0,803	0,714	0,892	<0,001
Nötrofil	14210	0,688	0,799	0,727	0,572	0,881	0,003
Lenfosit	-	-	-	0,556	0,422	0,690	0,459
Nötrofil/Lenfosit	9,630	0,875	0,576	0,667	0,537	0,797	0,027
Glukoz	-	-	-	0,516	0,362	0,671	0,831
Glukoz/Lenfosit	-	-	-	0,539	0,410	0,668	0,605

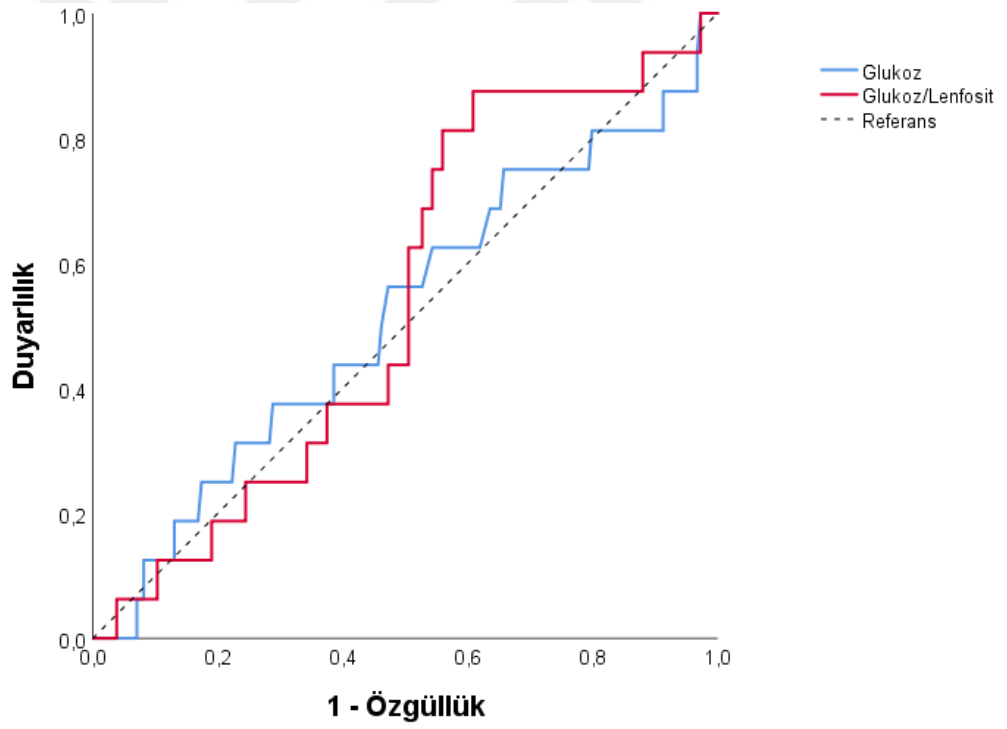
EAA: ROC eğrisi altında kalan alan



Şekil 8. Hastane içi mortaliteyi belirlemede CRP, Albumin ve CRP/Albumin değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.



Şekil 9. Hastane içi mortaliteyi belirlemede Nötrofil, Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.



Şekil 10. Hastane içi mortaliteyi belirlemede Glukoz ve Glukoz/Lenfosit değişkenlerine ilişkin ROC eğrisi grafiği.

Hastane içi mortalite ile Balthazar şiddet skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu .
($p<0,001$)

Tablo 37. Balthazar şiddet skoru ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki

		Hastane içi Mortalite		P
		Yaşıyor	Öldü	
Balthazar Şiddeti	Hafif	144 (96,0)	6 (4,0)	<0,001
	Orta	33 (86,8)	5 (13,2)	
	Ağır	7 (58,3)	5 (41,7)	
Atlanta Sınıflaması	Hafif	52 (100)	0 (0)	<0,001
	Orta	78 (98,7)	1 (1,3)	
	Ağır	54 (78,3)	15 (21,7)	

Hastane içi mortalite ile Atlanta Sınıflaması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu .
($p<0,001$)

Tablo 38. Atlanta sınıflaması ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki

		Hastane içi Mortalite		P
		Yaşıyor	Öldü	
Atlanta Sınıflaması	Hafif		0 (0)	<0,001
	Orta		1 (1,3)	
	Ağır		15 (21,7)	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne akut pankreatit tanısı ile yatışı yapılmış hastalarının yatış anındaki ilk bakılan Crp-Albumin oranı, Nötrofil-Lenfosit oranı ve Glukoz – Lenfosit oranlarının hastalığın şiddetini, hastane içi mortaliteyi ve hastanede kalış süresini öngörmeye kullanılıp kullanılamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen akut pankreatit tanılı hastaların şiddetini belirlemek amacıyla revize Atlanta Sınıflaması ve Balthazar Şiddet Skoru kullanılmış olup hafif, orta ve şiddetli akut pankreatit grupları olarak ele alınmıştır.

Literatürdeki çalışmalar Balthazar şiddet skoru ve Atlanta Sınıflamasının akut pankreatit hastalarında hastalık şiddetini belirlemede güvenilir bir skortlama sistemi olduklarını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda Balthazar şiddet skorunun akut pankreatit şiddetini ve pankreas nekrozunu öngörmeye diğer skortlama sistemlerinden üstün olduğu saptanmıştır.[122], [123] Cheng ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise Modifiye Balthazar şiddet skorunun , AP hastalarının 2012 revize Atlanta sınıflandırması ile büyük ölçüde tama yakın bir uyum sergilediği görülmüştür.[124] Bizim çalışmamızda ise Baltazar şiddet skoru ile Atlanta sınıflaması arasında pozitif yönde orta düzey ilişki saptanmıştır. ($r=0,407$, $p<0,001$).

C-reaktif protein (CRP) proinflamatuvar ve antienflamatuvar aktivitesi olan pozitif akut faz reaktanıdır. Monositlerden inflamatuvar sitokinler, doku faktörü ve IL-6 salınımına neden olarak proinflamatuvar etki gösterir.[125] Nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi, fosfokoline bağlanarak patojenlere karşı savunma görevlerini tetikleme ve kompleman sistemi aktivasyonu gibi özellikleri vardır. Humoral ve hücrel immunitiyi tetikler. [126] CRP, inflamatuvar, enfektif, metabolik ve onkolojik hastalıklar gibi birçok durumda artış gösterebilmektedir.

Albümin ise plazma onkotik basıncını belirleyen ve plasmada en fazla miktarda bulunan monomerik bir proteindir. Vücut kompartmanları arasındaki sıvı dengesini sağlama görevi vardır. Karaciğerde günde yaklaşık 200mg/kg albümin üretimi olmaktadır bu nedenle albümin düzeylerinin karaciğerinin sentez kapasitesini göstermesi açısından önemlidir. Vücuttaki toplam miktarı yaklaşık 300-500 g kadar olup normal serum değeri 3-5g/dl'dir. Yarı ömrü ise yaklaşık 20 gündür. Serum albümin düzeyi hastanın beslenme durumu, serum onkotik basıncı,

karaciğer yetmezliği gibi hastalıklar, çeşitli sitokin ve hormonlar gibi birçok faktöre göre değişiklik göstermektedir.[127]

CRP veya albüminin tek başına bir biyobelirteç olarak kullanılmasının zor olması nedeniyle CRP/albümin oranı birçok hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede kullanılmaya başlanan bir marker olarak ortaya konulmuştur.

Malign hastalıklarda, enfektif ve inflamatuvar süreçlerde CRP düzeylerinde artış ve albümin düzeyinin düşmesi crp/albümin oranının hastalıkların seyri açısından yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür. Kim ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ağır sepsis veya septik şoklu hastalarda başvuru sırasındaki CRP/albümin oranının prognoz ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu hastalarda mortalitenin öngörücüsü olarak CRP/albümin oranı için kesme değerinin 5.09 olduğu bildirilmiştir.[128] Oh ve ark.nın acil servis yoluyla kabul edilen yaşlı hastalarla ilgili yaptıkları bir çalışmada başvuru sırasındaki CRP/albümin oranının 65 yaşından büyük hastalarda tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir.[129] Ayrıca çeşitli malignitelerde genel sağkalım üzerine yapılmış çalışmalarda yüksek CRP/albümin oranının hastalarda düşük 5 yıllık sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[130]–[132] Sayar ve ark.’nın yaptığı ülseratif kolit hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ise CRP/albümin oranının hastalık şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur.[133] Wang ve ark.nın AP hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada CRP değerinin 170 mg/L veya daha yüksek olmasının veya albumin seviyesinin 30 g/L’nin altına düşmesinin mortaliteyi yaklaşık 7 kat arttırdığı gösterilmiştir.[134]

AP’de CRP veya albümin değerleri ile ilgili çalışmalar mevcut olmasına karşın AP’de CRP/albümin oranı ile ilgili veriler sınırlıdır. Yılmaz ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada Ranson skoruna göre AP şiddetinin ve prognozunun tahmininde CRP/Alb oranın anlamlı sonuçları olduğu saptanmış olup CRP/albümin için cut off değeri 8,51 mg/L olarak belirlenmiş ve %66 spesifite %90 sensitivite değerleri bulunmuştur.[4] Kaplan ve ark.nın yaptığı bir çalışmada CRP/albümin oranı >16.28 olanlarda Atlanta ve Ranson sınıflamasının daha şiddetli olduğu bu değer %92,1 duyarlılık ve %58.0 özgüllük ile mortaliteyi öngörmede anlamlı bir belirteç olduğu saptanmıştır.[5] Kutlu ve ark.nın Atlanta, Balthazar ve Ranson sınıflamalarına göre derecelendirilen AP hastalarıyla yaptıkları çalışmada şiddetli AP grubunda CRP/albümin değerleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.[135]

Çalışmamızda CRP/albümin oranı Atlanta sınıflaması ve Balthazar Şiddet skoruna göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırt etmede istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Şiddetli AP hastalarında CRP ve CRP/albumin değerleri hafif ve orta şiddetli akut pankreatit grubuna göre anlamli olarak daha yüksek bulunurken albumin düzeyi anlamli olarak daha düşük saptandı. ($p<0,001$). Atlanta sınıflamasına göre CRP/Albumin oranı için kesim noktası 22,62 olduğunda ise Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %79,7 duyarlılık ve %83,5 özgülük oranı elde edildi (EAA=0,883, $p<0,001$). Balthazar şiddet skoruna göre ise CRP/Albumin oranı için kesim noktası 72,911 olduğunda Baltazar şiddeti ağır olanları hafif ve orta olanlardan ayırmada %75 duyarlılık ve %91 özgülük oranı elde edildi (EAA=0,817, $p<0,001$).

CRP/Albumin kesim noktalarının literatürde farklılık göstermesinin nedeninin hastalık şiddetini sınıflandırmada kullanılan skorlama sistemlerinin farklı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda CRP/Albumin kesim noktasının Balthazar şiddet skoruna göre sınıflandırılan AP hastalarında Atlanta sınıflamasına göre daha yüksek bulmamızın nedeninin Balthazar şiddet skorunun şiddetli AP yi ve pankreas nekrozunu ayırt etmede diğer skorlama sistemlerine üstün olmasına ve nekrotizan AP başta olmak üzere şiddetli AP hastalarında daha yüksek CRP ve daha düşük albumin düzeylerinin saptanıyor olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

CRP/Albumin değerinin mortalite üzerine etkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kaplan ve ark.nın yaptığı çalışmada CRP/albumin oranındaki 1 birimlik artışın mortalite riskinde 1,52 kat artışla sonuçlandığı saptanmıştır.[5] Behera ve ark.nın yaptığı çalışmada CRP/albumin ≥ 4 olan AP hastaları, CRP/albumin değerleri daha düşük olan hastalara göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğu ve CRP/albumin oranının AP'li hastalarda mortalitenin tek bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.[136]

Çalışmamızda hastane içi mortalite oranları karşılaştırıldığında yaşıyan ve ölen hastalar arasında CRP/Albumin istatistiksel olarak anlamli fark bulundu ($p=0,001$; $p<0,001$). Literatürle uyumlu olarak ölen hastaların CRP/Albumin düzeyleri yaşıyanlardan anlamli düzeyde yüksekti. CRP/Albumin oranı için kesim noktası 43,617 olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %68,8 duyarlılık ve %79,9 özgülük oranı elde edildi (EAA=0,803, $p<0,001$).

Ayrıca hastanede yatış süresi ile CRP/Albumin arasında pozitif yönde orta düzey ilişki bulundu ($r=0,419$, $p<0,001$). CRP/Albumin oranı arttıkça hastanede yatış süresinin arttığı görüldü.

Kutlu ve ark.nın yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde CRP/albumin oranının AP'li hastalarının hastanede yatış süresi ile anlamli olarak korele olduğunu tespit etmişlerdir.[135]

Çalışmamızda da saptadığımız üzere ulaşılan bu veriler CRP/Albümin oranının hastalık şiddetini belirlemede, mortalite ve hastanede kalış süresini öngörmeye kullanılabilecek güvenilir parametreler olduğunu göstermektedir ancak çok merkezli daha fazla hastayla yapılmış ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nötrofiller periferik kanda en çok bulunan lökosit alt tipi olup yaklaşık periferik kanda lökositlerin %40-70'ini oluşturmaktadır. Mutlak nötrofil sayısının 1500 hücre/mikroL düzeyinin altına inmesi nötropeni, 7700 hücre/mikroL düzeyinin üzerinde olması ise nötrofil olarak değerlendirilmektedir. Nötrofiller, kemotaksis, antimikrobiyal fonksiyonlar, fagositoz, degranülasyon ve nötrofil hücre dışı tuzak (NET) üretimi dahil olmak üzere birçok biyolojik fonksiyona sahiptir. İn vivo olarak nötrofiller, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli enfektif durumlar, inflamatuvar hastalıklar, hematolojik maligniteler, glukokortikoidler ve lityum gibi kemik iliğinde nötrofil üretimini artıran ilaçlar, sigara içiciliği, egzersiz ve stres gibi çeşitli durumlarda nötrofil görülebilmektedir. [137]

Lenfositler ise periferik kanda lökositlerin %8-33'lük bir kısmını oluşturmaktadır. Mutlak lenfosit sayısının 4000 hücre/mikroL üzerinde olması lenfositoz, 1000 hücre/mikroL altında olması ise lenfopeni olarak adlandırılır. İnflamatuvar hastalıklar, maligniteler, ilaçlar ve viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar periferik kanda lenfosit sayısında değişime neden olabilmektedir.

Takeyama ve ark.nın şiddetli AP de hücrese bağışıklığın bozulmasını araştırmak için periferik lenfositlerdeki değişiklikleri inceledikleri çalışmada lenfositlerin enfeksiyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede azaldığı ve şiddetli hastalığı olan hastalardan alınan lenfositlerde 24 saatlik inkübasyondan sonra apoptotik değişikliklerin meydana geldiği göstermişlerdir.[138] Yapılan çalışmalarda nötrofil ve lenfopeni arasındaki bu dengenin akut sistemik inflamatuvar yanıt, enfeksiyöz komplikasyonlar ve organ yetmezliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[138]–[140]

Bu nedenle NLR nin enfeksiyon, sepsis, inme, kardiyovasküler hastalık ve kanserli hastalarda prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmalar yapılmış olup değerli bir inflamatuvar belirteç olduğu savunulmuştur.[141][142]

Abayli ve ark.nın 435 AP hastasıyla yaptıkları çalışmada NLR'nin Ranson skorlama sistemi puanı 3 ve üzeri olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu , AP'nin şiddetini teşhis etmede daha basit, pratik ve etkili bir parametre olduğunu bulmuşlardır.[143] Suppiah ve ark.nın Atlanta sınıflamasına göre şiddet sınıflaması yaptığı AP li hastalarla yaptığı çalışmada başvurunun ilk 48 saatinde NLR'nin yükselmesi nin ciddi AP ile önemli ölçüde ilişkili

olduğunu göstermişlerdir. NLR'nin AP'de bağımsız bir negatif prognostik belirteç olduğunu savunmuşlardır.[144]

Çalışmamızda Nötrofil/Lenfosit oranı ile Atlanta sınıflaması arasında pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0,345$, $p<0,001$). Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırt etmede Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Litaratürle uyumlu olacak şekilde çalışmamızda şiddetli AP hastalarında Nötrofil değerleri hafif ve orta şiddetli akut pankreatit grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken lenfosit düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü. Nötrofil/Lenfosit oranı için kesim noktası 8,694 olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %76,8 duyarlılık ve %64,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,709, $p<0,001$).

Ayrıca çalışmamızda Baltazar şiddeti ile NLR arasında pozitif yönde ilişki saptandı. ($r=0,307$, $p<0,001$) Balthazar şiddet skoru arttıkça NLR nun arttığı görüldü. Ancak Balthazar şiddeti ağır olanları hafif ve orta olanlardan ayırt etmede NLR istatistiksel olarak anlamsızdı.

Litaratürde Balthazar Şiddet Skoru ile NLR nin karşılaştırıldığı çalışma sınırlıdır. Petruscu ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada NLR nin Balthazar şiddet skoruyla korele arttığını göstermişlerdir. Ancak bizim çalışmamızdakiyle uyumlu olacak şekilde NLR değerleri şiddetli AP leri ayırt etmede yetersiz kalmıştır.[145] Balthazar şiddet skoru ve NLR nin karşılaştırıldığı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda hastane içi mortalite oranları karşılaştırıldığında yaşayan ve ölen hastalar ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,027$). Ölen hastaların NLR düzeyleri yaşayanlardan anlamlı düzeyde yüksekti. Nötrofil/Lenfosit oranı için kesim noktası 9,630 olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %87,5 duyarlılık ve %57,6 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,667, $p=0,027$).

Li ve ark.nın AP 'li hastalarla yaptıkları bir çalışmada mortaliteyi tahmin etmek için NLR nun 16.64 cut-off değeri için %82.4 duyarlılık ve %75.6 özgüllük e sahip olduğu gösterilmişlerdir.(0.804, $p<0.001$). [146] Gezer ve ark. tarafından yapılmış çeşitli skorelama sistemleri ve biyokimyasal markerlerin mortaliteye etkisinin incelendiği bir çalışmada AP'de şiddet ve mortalitenin erken belirleyicileri olarak BİSAP skoru ve NLR nin daha üstün olduğunu savunmuşlardır.[147]

Litaratürde NLR ile hastanede kalış süresi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. O'connell ve ark.nın yaptığı çalışmada 5 ten büyük NLR değerlerinin YBÜ'ye kabul riskini artırdığı saptamışlardır. Bu değer için NLR'nin duyarlılığını %93.3 ve özgüllüğü %39.4 olarak bildirmişlerdir.[148] Azab ve ark.nın yaptığı çalışmada NLR yoğun bakım ünitesine yatış ve

daha uzun hastanede kalış süresini öngörmeye WBC den daha üstün bir parametre olduğunu göstermiş ve AP ile başvuran hastalarda basit bir şiddet göstergesi olarak NLR >4.7 eşik değerinin kullanılmasını önermişlerdir.[149] Zhang ve ark.nın 974 AP hastasıyla yaptıkları bir çalışmada NLR ile kalıcı organ yetmezliği ,YBÜ kalış süresi ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Seçtikleri NLR 11 cut off değeri için kalıcı organ yetmezliği tahmini için duyarlılığı %72, özgüllük %67, yedi günden fazla yoğun bakım ünitesinde kalış süresi tahmini için duyarlılık %76 özgüllük %63, hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için duyarlılık %88, özgüllük %61 olarak açıklamışlardır.[150]

Çalışmamızda hastanede yatış süresi ile Nötrofil/Lenfosit arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0,395$, $p<0,001$). Litaratürle uyumlu olacak şekilde NLR arttıkça hastanede yatış süresinin korole arttığı görülmüştür.

Endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan pankreas hem diyabet hem de pankreatit gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda DM öyküsü olmayan hastaların yaklaşık %40'ında bir AP epizodundan sonra anormal glukoz metabolizmasının bulunduğunu gösterilmiş olup bu hastaların genel popülasyondaki bireylere göre 2,5 kat daha yüksek yeni tanı konmuş DM geliştirme riskine sahip olduğunu ortaya konmuştur.[151] Ayrıca yüksek açlık kan şekeri seviyeleri ve anormal glikoz metabolizmasının AP'li hastaların şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. [151]–[153]

Bu bilgiler ışığında kritik hastalarda prognozu öngörmek için biyobelirteç olarak glukoz-lenfosit oranını (GLR) değerlendirilmeye başlanmıştır. Zhang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ARDS'li kritik hastalarda GLR'nin bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu göstermişlerdir.[154] Yılmaz ve ark.nın yaptığı bir çalışmada sorafenib tedavisi öncesi bakılan GLRnin ilerlemiş HCC'de sağkalımı öngörebilen yeni bir prognostik biyobelirteç olduğunu savunmuşlardır.[155] Navarro ve ark.nın yaptığı çalışmada Preoperatif GLRnin safra kesesi kanserinde genel ve hastaliksız sağkalımın bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu saptamışlardır.[156] Yıldırım ve ark.nın rezeke edilmiş mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi glukoz/lenfosit oranının prognostik değerini araştırdıkları bir çalışmada GLR nin genel sağkalımı önemli ölçüde öngördüğünü ve GLR değeri <4,12 olan hastaların GLR>4,12 olanlardan önemli ölçüde daha uzun genel sağkalıma sahip olduğunu göstermişlerdir.[157]

Litaratürde GLR ile AP arasındaki ilişkinin incelendiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamız öncü çalışmalarda olması nedeniyle litaratüre katkı sağlamaktadır.

Chen ve ark.nın 1133 şiddetli AP hastası ile yaptıkları çalışmada GLR nin hastane içi mortalite ile arasında anlamlı ilişki saptanmış olup bu ilişkinin diğer sistemik enflamatuvar yanıt biyobelirteçlerinden (NLR, PLR ve LMR) daha üstün olduğu gösterilmiştir. GLR için

kesim noktası 0,9 olduğunda hastane içi mortaliteyi belirlemede %89 duyarlılık ve %63 özgüllük oranı elde edilmiştir.[158]

Çalışmamızda Atlanta sınıflaması ile Glukoz/Lenfosit arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. ($r=0,263$, $p<0,001$). Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırt etmede Glukoz ve Glukoz/Lenfosit değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ciddi akut pankreatit hastalarında glukoz değerleri hafif ve orta şiddetli akut pankreatit grubuna göre daha yüksek bulunurken lenfosit düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Glukoz/Lenfosit oranı için kesim noktası 0,9889 olduğunda Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırmada %71 duyarlılık ve %51,9 özgüllük oranı elde edildi (EAA=0,648, $p=0,001$).

Çalışmamızda Baltazar şiddeti ile Glukoz/Lenfosit oranı arasında pozitif yönde zayıf ilişki bulundu ($r=0,177$, $p=0,012$). Ancak Balthazar şiddeti ağır olanları hafif ve orta olanlardan ayırt etmede GLR istatistiksel olarak anlamsızdı.

Hastane içi mortalite oranları karşılaştırıldığında yaşayan ve ölen hastalar arasında Glukoz/Lenfosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,605$; $p=0,335$).

Hastanede yatış süresi ile Glukoz/Lenfosit arasında pozitif yönde zayıf bulundu ($r=0,209$, $p=0,003$). GLR arttıkça hastanede yatış süresinin arttığı görüldü.

Bizim çalışmamızda mortalite ile GLR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının Chen ve ark.nın yaptığı çalışmada DM tanılı hastaların daha fazla oluşu, popülasyonun yüksek sayılı ve hepsinin kritik AP hastalarından seçilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.Litaratürde GLR ve AP şiddeti ,hastanede kalış süresi ile ilişkisinin incelendiği çalışma olmaması nedeniyle çalışmamız öncü çalışma niteliğindedir.

Sonuç olarak GLR'nin hastalığın şiddeti ve hastanede kalış süresini ön görmede değerli bir parametre olduğunu düşünüyoruz. Ancak verilerin güvenilirliğini arttırmak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Litaratürde CRP/Albumin,NLR ve GLR nin AP prognozu ile ilişkisinin karşılaştırıldığı çalışma yoktur.Çalışmamız ilk olması nedeniyle değerlidir.CRP/Albumin ve NLR nin hastalık şiddeti mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur.Ayrancı ve ark.nın geriatrik acil servise başvuran 784 hastayla yaptığı bir çalışmada CRP/Albumin değerinin hastane içi mortaliteyi öngörmede NLR değerinden daha etkili olduğunu saptamışlardır.[159] Liu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada mide kanseri tanılı hastalarda preoperatif bakılan CRP/albümin oranının küratif rezeksiyon sonrası hastaların prognozunu öngörmede NLR ye üstün olduğu saptanmıştır.[160] Usta ve ark nın dahiliye ve anestezi reanimasyon yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda APACHE II skorlarının ve mortalitenin CRP/albümin ve

NLR arasındaki ilişkisini araştırdıkları çalışmada CRP/Albumin Apache II skoruyla korelasyonu NLR den daha ilişkili bulunmuş olup hastalık şiddetini ve mortaliteyi öngörmeye daha üstün saptanmıştır.[161] Kaçer ve ark.nın yaptığı bir çalışmada CRP/Albumin oranı akut mezenter iskemisi hastalarında hastane içi mortalitenin güçlü bir öngördürücüsü olarak saptanmış ve NLR ye üstün bulunmuştur.[162]

CRP/Albumin in hastalık prognoz ve mortalitesinin NLR ye üstün olduğu çalışmalar olmasına rağmen tersi sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur.Hazar ve ark. nin akut solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 1971 geriatrik hastayla yaptığı çalışmada ise NLR mortaliteyi öngörmeye CRP/Albumin e üstün bulunmuştur.[163] Piciuchi ve ark.nın yaptığı çalışmada NLR nin metastatik pankreas kanserli hastalarda sağkalımla anlamlı ilişki olduğu ve CRP/Albumin den üstün olduğu saptanmıştır.[164]

Litaratürde AP hastalarında CRP ile NLR karşılaştırıldığı çalışmalar olmasına rağmen CRP/Albumin ile karşılaştırılan çalışmalar sınırlıdır.Karabuğa ve ark.nın Bisap skoruna göre sınıflandırılan 500 AP hastası ile yaptıkları çalışmada hastalık şiddetini tanımlamada CRP/Albumin değeri ile NLR hemen hemen benzer sonuçlar göstermiştir.(CRP/Albumin için EAA: 0,740 $p<0,001$; NLR için EAA: 0,779 $p<0,001$) Belirlenen cut off değerleri için CRP/Albumin duralılık %71,43 özgüllük %70,88 iken NLR için %75,00 duyarlılık ve %43.98 özgüllük saptanmıştır.[165]

Bizim çalışmamızda CRP/Albumin değeri AP şiddetini,mortalitesini ve hastanede kalış süresini öngöremde NLR ve GLR ye üstün bir biyobelirteç olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar arasında sonuç farklılıklarının çalışmalardaki hasta popülasyonları,hasta sayıları ve sınıflamada kullanılan şiddet skorlama sistemlerinin aynı olmamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda akut pankreatit tanısı ile hastane yatışı yapılmış 200 hastanın yatış anındaki ilk bakılan Crp-Albumin Oranı, Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Glukoz – Lenfosit Oranları ile Hastalığın Şiddeti Hastane İçi Mortalite ve Hastanede Kalış Süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların şiddet skorlamaları revize Atlanta Sınıflaması ve Balthazar şiddet skoruna göre yapılmıştır.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda CRP/Albümin değeri ile Atlanta Sınıflaması, Balthazar şiddet skoru, hastane içi mortalite hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tüm karşılaştırmalarda CRP/Albümin değeri; NLR ve GLR ye üstün bir biyobelirteç olarak saptanmıştır.

NLR değeri ile Atlanta Sınıflaması, Balthazar şiddet skoru, hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak Balthazar şiddet skoruna göre şiddetli AP leri orta ve hafif şiddette AP den ayırmada yetersizdi.

GLR değeri ile Atlanta Sınıflaması, Balthazar şiddet skoru ve hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak Balthazar şiddet skoruna göre şiddetli AP leri orta ve hafif şiddette AP den ayırmada ve hastane içi mortalite tahmininde yetersizdi.

Çalışmamızın kuvvetli yönleri literatürdeki çalışmalara kıyasla CRP/albümin, NLR ,GLR değerlerinin tamamının bir arada incelenmiş olması, bu parametrelerin iki farklı şiddet skorlama sistemi arasında kıyaslanmış olması ve prognoza etkili şiddet mortalite hastanede kalış süresi gibi üç önemli değişkenin incelenmiş olmasıdır. Bu özellikleriyle çalışmamız ülkemizde ilk çalışmadır. Bunun yanında çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, hasta bilgilerinin hasta dosyalarından geriye dönük edinilmiş olması ve örneklem aralığının dar olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak; CRP/Albumin, NLR ve GLR AP’de hastalığın morbiditesi ve mortalitesinin tahmininde ucuz kolay hesaplanabilir birer biyobelirteç olmaları nedeniyle öne çıkmaktadır. Ancak hasta sayısının daha fazla olduğu, daha kapsamlı, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

AKUT PANKREATİT HASTALARININ CRP-ALBUMİN ORANI, NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE GLUKOZ -LENFOSİT ORANI İLE HASTALIĞIN ŞİDDETİ, HASTANE İÇİ MORTALİTE VE HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde akut pankreatit tanısıyla hospitalize edilen hastalarda hastaneye başvuru anında bakılan CRP-Albumin oranı , Nötrofil-Lenfosit oranı ,Glukoz-Lenfosit oranının hastalığın şiddeti,hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresini öngörmede rolü araştırılmıştır. Bakılan bu parametrelerin birbirine üstünlüklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2012- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında hastaneye yatış yapılan 200 akut pankreatit hastası dahil edilmiştir. Gebe hastalar, aktif malignitesi olan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların başvuru anındaki CRP-albumin oranı, Nötrofil-lenfosit oranı(NLR), Glukoz-lenfosit oranı(GLR) ile hastalığın şiddeti hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır. Akut pankreatit şiddetini derecelendirebilmek için 2012 yılında yayınlanan revize Atlanta sınıflaması ve Abdominal bilgisayarlı tomografiye dayalı Balthazar Şiddet skoru kullanılmıştır. Hastaların ölçülmüş verileri hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Verilerin analizi ve istatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 26.0 programı ile yapılmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 80 (%40) erkek 120 (%60) kadın olmak üzere toplam 200 akut pankreatit tanılı hasta dahil edildi. Kadın hastaların yaş ortalaması $66,93\pm17,88$ erkek hastaların yaş ortalaması $59,41\pm19,38$ yıldır. 126 (%63) hasta 60 yaş ve üzerindedir. Ek hastalıklar incelendiğinde 93 (%46,5) hasta sayısı en sık hipertansiyon(HT) görüldü. 68(%34) hastanın ek hastalığı yoktu. Etiyolojik incelemede non-biliyer akut pankreatit olan hasta sayısı 89 (%44,5), biliyer akut pankreatit olan hasta sayısı 111 (%55,5) olarak saptandı. Revize Atlanta Sınıflamasına göre 52(%26) hasta hafif, 79(%39,5) hasta orta şiddetli, 69(%34,5) hasta şiddetli; Balthazar Şiddet Skoruna göre ise 150(%75) hasta hafif, 38(%19)

hasta orta şiddetli, 12(%6) hasta şiddetli akut pankreatit olarak değerlendirildi. Lokal komplikasyonu olan hasta sayısı 137(%68,5), sistemik komplikasyonu olan hasta sayısı 27(%13,5), organ yetmezliği olan hasta sayısı 42(%21) olarak saptandı. Hastaların hastanede ortalama $9,9 \pm 7,6$ gün yattığı ve 16 (%8) hastanın exitus olduğu görüldü. CRP/Albumin, NLR, GLR ile Atlanta sınıflaması ($p < 0,001$) ve Balthazar Şiddet skoru ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,012$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırt etmede CRP/Albumin ($p < 0,001$), NLR ($p < 0,001$), GLR ($p = 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ROC analizine göre CRP/Albumin değeri için %79,7 duyarlılık ve %83,5 özgüllük, NLR değeri için %76,8 duyarlılık ve %64,9 özgüllük, GLR değeri için %71 duyarlılık ve %51,9 özgüllük değerleri elde edildi. Balthazar şiddet skoruna göre şiddetli AP olanları orta ve hafif şiddetli AP olanlardan ayırt etmede CRP/Albumin ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken NLR ve GLR istatistiksel olarak anlamsızdı. ROC analizine göre CRP/Albumin değeri için %75 duyarlılık ve %85,1 özgüllük oranı elde edildi. Ölen hastaların CRP/Albumin ve NLR düzeyleri yaşayanlardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$; $p = 0,027$). GLR ile hastane içi mortalite arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. ROC analizine göre CRP/Albumin değeri için %68,8 duyarlılık ve %79,9 özgüllük, NLR değeri için %87,5 duyarlılık ve %57,6 özgüllük elde edildi. CRP/Albumin, NLR, GLR ile hastanede kalış süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$; $p = 0,003$; $p = 0,015$). Hastanede yatış süresi arttıkça CRP/Albumin, NLR ve GLR değerlerinin arttığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda CRP/albümin değeri Atlanta Sınıflaması ve Balthazar şiddet skoruna göre şiddetli akut pankreatit hastalarını orta ve hafif şiddetli akut pankreatit hastalarından ayırmada, hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresini öngörmeye istatistiksel olarak NLR ve GLR ye üstün bir biyobelirteç olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$).

Kolay ulaşılabilen, ucuz ve basit hesaplanabilen bu parametrelerin akut pankreatit hastalarında hastalığın morbidite ve mortalitesini öngörmeye kullanılabileceğini düşünüyoruz. Yapılacak daha kapsamlı, prospektif ve çok merkezli çalışmalar hastalık prognozunu öngörmeye yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, CRP-Albümin Oranı, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Glukoz-lenfosit Oranı, Atlanta Sınıflaması, Balthazar Şiddet Skoru, Mortalite, Hastanede Kalış Süresi

ABSTRACT

IN ACUTE PANCREATITIS PATIENTS CRP-ALBUMIN RATIO, NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AND GLUCOSIS-LYMPHOCYTE RATIO WITH INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SEVERITY OF THE DISEASE, IN HOSPITAL MORTALITY AND DURATION OF STAY IN HOSPITAL

Objective: In our study, the role of CRP-Albumin ratio, Neutrophil-Lymphocyte ratio, Glucose-Lymphocyte ratio in predicting the severity of the disease, in hospital mortality and hospital stay were investigated in patients hospitalized with the diagnosis of acute pancreatitis in Aydın Adnan Menderes University Practice and Research Hospital. It is aimed to determine the superiority of these parameters to each other.

Material and Methods: Our study was constructed retrospectively. 200 patients with acute pancreatitis who were hospitalized between 1 January 2012 and 1 January 2022 in Aydın Adnan Menderes University Practice and Research Hospital were included in the study. Pregnant patients, patients with active malignancies and patients under 18 years of age were excluded from the study. It is planned to examine the relationship between CRP-albumin ratio, Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Glucose-lymphocyte ratio (GLR) at the time of admission and the severity of the disease, in hospital mortality and duration of hospital stay. The revised Atlanta classification published in 2012 and the Balthazar Severity score based on abdominal computed tomography were used to rate the severity of acute pancreatitis. The measured data of the patients were recorded from the hospital information system and patient files. Data analysis and statistical evaluation was done with SPSS version 26.0 program. $p < 0.05$ value was accepted as significant.

Findings: A total of 200 patients diagnosed with acute pancreatitis, 80 (%40) male and 120 (%60) female, were included in our study. The mean age of the female patients was 66.93 ± 17.88 , and the mean age of the male patients was 59.41 ± 19.38 years. 126 (63%) patients were 60 years or older. Hypertension (HT) was the most common with 93 (46.5%) patients when comorbidities were examined. 68 (34%) patients had no additional disease. In

the etiological examination, the number of patients with non-biliary acute pancreatitis was 89 (44.5%) and the number of patients with biliary acute pancreatitis was 111 (55.5%). According to the revised Atlanta Classification, 52 (26%) patients were mild, 79 (39.5%) moderately severe, 69 (34.5%) patients were severe; According to the Balthazar Severity Score, 150 (75%) patients were evaluated as mild, 38 (19%) patients as moderate, 12 (6%) patients as severe acute pancreatitis. The number of patients with local complications was 137 (68.5%), the number of patients with systemic complications was 27 (13.5%), and the number of patients with organ failure was 42 (21%). It was observed that the patients were hospitalized for an average of 9.9 ± 7.6 days and 16 (8%) patients died. A significant positive correlation was found between CRP/Albumin, NLR, GLR with Atlanta classification ($p < 0.001$), Balthazar Severity score ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.012$). CRP/Albumin ($p < 0.001$), NLR ($p < 0.001$), GLR ($p = 0.001$) were found to be statistically significant in differentiating severe AP from moderate and mild AP according to the Atlanta classification. According to ROC analysis, 79.7% sensitivity and 83.5% specificity for CRP/Albumin value, 76.8% sensitivity and 64.9% specificity for NLR value, 71% sensitivity and 51.9% specificity for GLR value were obtained. CRP/Albumin ($p < 0.001$) was found to be statistically significant in differentiating severe AP from moderate and mild AP according to the Balthazar severity score, while NLR and GLR were statistically insignificant. According to ROC analysis, 75% sensitivity and 85.1% specificity were obtained for the CRP/Albumin value. The CRP/Albumin and NLR levels of the patients who died were significantly higher than those who survived ($p < 0.001$; $p = 0.027$). No significant correlation was found between GLR and in-hospital mortality. According to ROC analysis, 68.8% sensitivity and 79.9% specificity for CRP/Albumin value, 87.5% sensitivity and 57.6% specificity for NLR value were obtained. A significant positive correlation was found between CRP/Albumin, NLR, GLR and length of hospital stay ($p < 0.001$; $p = 0.003$; $p = 0.015$). CRP/Albumin, NLR and GLR values increased as the duration of hospital stay increased.

Conclusion: As a result of our study, CRP/albumin value was found to be a statistically superior biomarker to NLR and GLR in differentiating severe acute pancreatitis patients from moderate and mild acute pancreatitis patients according to the Atlanta Classification and Balthazar severity score, in predicting in-hospital mortality and duration of hospital stay ($p < 0.001$). We think that these easily accessible, inexpensive and simple to calculate parameters can be used to predict the morbidity and mortality of the disease in patients with

acute pancreatitis. More comprehensive, prospective and multicenter studies to be conducted will guide in predicting the prognosis of the disease.

Key Words: Acute Pancreatitis, CRP-Albumin Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Glucose-Lymphocyte Ratio, Atlanta Classification, Balthazar Severity Score, Mortality , Duration of Hospital Stay



7. KAYNAKÇA

- [1] S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, and S. S. Vege, “American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 108, no. 9, pp. 1400–1415, Sep. 2013, doi: 10.1038/ajg.2013.218.
- [2] N. Gliem, C. Ammer-Herrmenau, V. Ellenrieder, and A. Neesse, “Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update,” *Digestion*, vol. 102, no. 4, pp. 503–507, 2021, doi: 10.1159/000506830.
- [3] A. Harshit Kumar and M. Singh Griwan, “A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson’s score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification,” *Gastroenterology Report*, vol. 6, no. 2, pp. 127–131, May 2018, doi: 10.1093/gastro/gox029.
- [4] E. M. Yılmaz, “Significance of Red Blood Cell Distribution Width and CRP/Albumin Levels in Predicting Prognosis of Acute Pancreatitis,” *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2018, doi: 10.5505/tjtes.2018.98583.
- [5] M. Kaplan *et al.*, “Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis,” *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, vol. 16, no. 4, pp. 424–430, Aug. 2017, doi: 10.1016/S1499-3872(17)60007-9.
- [6] K. Kokulu *et al.*, “Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease,” *The Turkish Journal of Gastroenterology*, pp. 684–691, Oct. 2018, doi: 10.5152/tjg.2018.17563.
- [7] Y. Takeyama, K. Takase, T. Ueda, Y. Hori, M. Goshima, and Y. Kuroda, “Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 4, no. 4, pp. 379–387, Jul. 2000, doi: 10.1016/S1091-255X(00)80016-5.
- [8] B. Azab *et al.*, “Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis,” *Pancreatology*, vol. 11, no. 4, pp. 445–452, Aug. 2011, doi: 10.1159/000331494.
- [9] S. A. Pendharkar *et al.*, “Relationship between pancreatic hormones and glucose metabolism: A cross-sectional study in patients after acute pancreatitis,” *American*

- Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 311, no. 1, pp. G50–G58, Jul. 2016, doi: 10.1152/ajpgi.00074.2016.
- [10] Y. Chen, S. Tang, and Y. Wang, “Prognostic Value of Glucose-to-Lymphocyte Ratio in Critically Ill Patients with Acute Pancreatitis,” *International Journal of General Medicine*, vol. Volume 14, pp. 5449–5460, Sep. 2021, doi: 10.2147/IJGM.S327123.
- [11] “30. Hall JE, Guyton AC. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 881-1027 p. ,”
- [12] “Modified from: Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Fourth Series, Fascicle Tumors of the Pancreas, American Registry of Pathology, Washington, DC in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 2007.,”
- [13] “Guyton AC, Squires BP. Physiology of the human body: Saunders College Pub.; 1984. 773-87 p,”
- [14] “Gunay H. Temel ve Sistemik Cerrahi. 2005;1:1351-416.,”
- [15] “Snell RS. Clinical anatomy by regions. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.,”
- [16] “10. Mehmet Rıza Altıparmak, V.H., Abdullah Sonsuz, Hasan Yazıcı, Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2016. ,”
- [17] A. Kulenović and A. Sarač-Hadžihalilović, “Blood Vessels Distribution in Body and Tail of Pancreas- A Comparative Study of Age Related Variation,” *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 10, no. 2, pp. 89–93, May 2010, doi: 10.17305/bjbms.2010.2700.
- [18] “Mahadevan, V., Anatomy of the pancreas and spleen. Surgery (Oxford), 2019. 37(6): p. 297-301.,”
- [19] J. A. Love, E. Yi, and T. G. Smith, “Autonomic pathways regulating pancreatic exocrine secretion,” *Autonomic Neuroscience*, vol. 133, no. 1, pp. 19–34, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.autneu.2006.10.001.
- [20] “Guyton AC, Squires BP. Physiology of the human body: Saunders College Pub.; 1984. 773-87 p,”
- [21] “Hall JE, Guyton AC. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 881-1027 p,”
- [22] T. Muniraj, H. R. Aslanian, J. Farrell, and P. A. Jamidar, “Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: Epidemiology, etiology, risk factors,

- genetics, pathophysiology, and clinical features,” *Disease-a-Month*, vol. 60, no. 12, pp. 530–550, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.DISAMONTH.2014.11.002.
- [23] G. I. Papachristou and D. C. Whitcomb, “Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis,” *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 33, no. 4, pp. 871–890, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.gtc.2004.07.004.
- [24] G. Sarri, Y. Guo, I. Iheanacho, and J. Puellas, “Moderately severe and severe acute pancreatitis : a systematic review of the outcomes in the USA and European Union-5,” *BMJ Open Gastroenterology*, vol. 6, no. 1, p. e000248, Feb. 2019, doi: 10.1136/bmjgast-2018-000248.
- [25] A. T. Chatila, M. Bilal, and P. Guturu, “Evaluation and management of acute pancreatitis,” *World Journal of Clinical Cases*, vol. 7, no. 9, pp. 1006–1020, May 2019, doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
- [26] A. L. Warshaw, “Pancreatic necrosis: to debride or not to debride-that is the question.,” *Ann Surg*, vol. 232, no. 5, pp. 627–9, Nov. 2000, doi: 10.1097/00000658-200011000-00002.
- [27] B. Gloor, C. A. Müller, M. Worni, M. E. Martignoni, W. Uhl, and M. W. Büchler, “Late mortality in patients with severe acute pancreatitis.,” *Br J Surg*, vol. 88, no. 7, pp. 975–9, Jul. 2001, doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01813.x.
- [28] P. G. Lankisch, C. Assmus, D. Lehnick, P. Maisonneuve, and A. B. Lowenfels, “Acute pancreatitis: does gender matter?,” *Dig Dis Sci*, vol. 46, no. 11, pp. 2470–4, Nov. 2001, doi: 10.1023/a:1012332121574.
- [29] A. Pham and C. Forsmark, “Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management.,” *F1000Res*, vol. 7, 2018, doi: 10.12688/f1000research.12852.1.
- [30] G.-J. Wang, C.-F. Gao, D. Wei, C. Wang, and S.-Q. Ding, “Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis.,” *World J Gastroenterol*, vol. 15, no. 12, pp. 1427–30, Mar. 2009, doi: 10.3748/wjg.15.1427.
- [31] Calik B. *Acute pancreatitis cases in Turkey: a review of the literature from 1980 to 2016; Proceedings of 11th Global Gastroenterologists Meeting; Rome, Italy. Proc 11th Glob Gastroenterol Meet. 2017;07(03):2161.*

- [32] A. T. Chatila, M. Bilal, and P. Guturu, "Evaluation and management of acute pancreatitis," *World Journal of Clinical Cases*, vol. 7, no. 9, pp. 1006–1020, May 2019, doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
- [33] F. U. Weiss, F. Laemmerhirt, and M. M. Lerch, "Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis," *Visceral Medicine*, vol. 35, no. 2, pp. 73–81, 2019, doi: 10.1159/000499138.
- [34] M. M. Lerch, A. K. Saluja, M. Rünzi, R. Dawra, M. Saluja, and M. L. Steer, "Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum.," *Gastroenterology*, vol. 104, no. 3, pp. 853–61, Mar. 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)91022-a.
- [35] N. G. Venneman *et al.*, "Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis," *Hepatology*, vol. 41, no. 4, pp. 738–746, Apr. 2005, doi: 10.1002/hep.20616.
- [36] G. del Vecchio Blanco, C. Gesuale, M. Varanese, G. Monteleone, and O. A. Paoluzi, "Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up," *Clinical Journal of Gastroenterology*, vol. 12, no. 6, pp. 511–524, Dec. 2019, doi: 10.1007/s12328-019-00987-7.
- [37] "Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 24th edition, Ünal S. (Ed.). 2015. 937 p.,"
- [38] T. Gimenez, A. Calvo, and J. Vicent, "Etiology of acute pancreatitis," *Open Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 530–542, Aug. 2014, doi: 10.2478/s11536-013-0279-x.
- [39] P. Rawla, S. S. Bandaru, and A. R. Vellipuram, "Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis," *Gastroenterology Research*, vol. 10, no. 3, pp. 153–158, 2017, doi: 10.14740/gr858w.
- [40] L. Kristiansen, M. Gronbaek, U. Becker, and J. S. Tolstrup, "Risk of Pancreatitis According to Alcohol Drinking Habits: A Population-based Cohort Study," *American Journal of Epidemiology*, vol. 168, no. 8, pp. 932–937, Aug. 2008, doi: 10.1093/aje/kwn222.
- [41] D. L. Clemens, "Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment," *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, vol. 7, no. 1, p. 48, 2016, doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.48.

- [42] G. A. Côté *et al.*, “Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, no. 3, pp. 266–273, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
- [43] C. Stefanutti, G. Labbadia, and C. Morozzi, “Severe Hypertriglyceridemia-Related Acute Pancreatitis,” *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 17, no. 2, pp. 130–137, Apr. 2013, doi: 10.1111/1744-9987.12008.
- [44] M. R. Fortson, S. N. Freedman, and P. D. Webster, “Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis,” *Am J Gastroenterol*, vol. 90, no. 12, pp. 2134–9, Dec. 1995.
- [45] L. Berglund, J. D. Brunzell, A. C. Goldberg, I. J. Goldberg, and A. Stalenhoef, “Treatment options for hypertriglyceridemia: From risk reduction to pancreatitis,” *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 28, no. 3, pp. 423–437, Jun. 2014, doi: 10.1016/J.BEEM.2013.10.002.
- [46] A. Kandemir *et al.*, “Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: the 33 cases experience from a tertiary reference center in Turkey,” *The Turkish Journal of Gastroenterology*, pp. 676–683, Oct. 2018, doi: 10.5152/tjg.2018.17627.
- [47] M. R. Jones, O. M. Hall, A. M. Kaye, and A. D. Kaye, “Drug-induced acute pancreatitis: a review,” *Ochsner J*, vol. 15, no. 1, pp. 45–51, 2015.
- [48] G. Goodchild, M. Chouhan, and G. J. Johnson, “Practical guide to the management of acute pancreatitis,” *Frontline Gastroenterology*, vol. 10, no. 3, pp. 292–299, Jul. 2019, doi: 10.1136/flgastro-2018-101102.
- [49] S. Singh, H.-Y. Chang, T. M. Richards, J. P. Weiner, J. M. Clark, and J. B. Segal, “Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus,” *JAMA Internal Medicine*, vol. 173, no. 7, p. 534, Apr. 2013, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.
- [50] J. A. Barkin, Z. Nemeth, A. K. Saluja, and J. S. Barkin, “Cannabis-Induced Acute Pancreatitis,” *Pancreas*, vol. 46, no. 8, pp. 1035–1038, Sep. 2017, doi: 10.1097/MPA.0000000000000873.
- [51] M. S. Khuroo, A. A. Rather, N. S. Khuroo, and M. S. Khuroo, “Hepatobiliary and pancreatic ascariasis,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 33, p. 7507, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i33.7507.

- [52] M. L. Freeman and N. M. Guda, "Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 59, no. 7, pp. 845–864, Jun. 2004, doi: 10.1016/S0016-5107(04)00353-0.
- [53] B. Njei *et al.*, "Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis," *Endoscopy International Open*, vol. 08, no. 01, pp. E29–E40, Jan. 2020, doi: 10.1055/a-1005-6366.
- [54] R. H. Wilson and R. J. Moorehead, "Current management of trauma to the pancreas," *British Journal of Surgery*, vol. 78, no. 10, pp. 1196–1202, Dec. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800781017.
- [55] "https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis?search=akut%20pankreatit%20etioloji&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1704601993."
- [56] C. Bertin *et al.*, "Pancreas Divisum Is Not a Cause of Pancreatitis by Itself But Acts as a Partner of Genetic Mutations," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 107, no. 2, pp. 311–317, Feb. 2012, doi: 10.1038/ajg.2011.424.
- [57] D.-B. Wang, "Pancreatitis in patients with pancreas divisum: Imaging features at MRI and MRCP," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 30, p. 4907, 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i30.4907.
- [58] H. Kohler and P. G. Lankisch, "Acute Pancreatitis and Hyperamylasaemia in Pancreatic Carcinoma," *Pancreas*, vol. 2, no. 1, pp. 117–119, Jan. 1987, doi: 10.1097/00006676-198701000-00018.
- [59] E. Corazziari, "Sphincter of Oddi dysfunction," *Digestive and Liver Disease*, vol. 35, pp. 26–29, Jul. 2003, doi: 10.1016/S1590-8658(03)00090-2.
- [60] K. Orvar and F. C. Johlin, "Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies.," *Arch Intern Med*, vol. 154, no. 15, pp. 1755–61, Aug. 1994.
- [61] R. A. Watts and D. A. Isenberg, "Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 19, no. 3, pp. 158–165, Dec. 1989, doi: 10.1016/0049-0172(89)90028-0.

- [62] J. Mayerle, M. Sendler, E. Hegyi, G. Beyer, M. M. Lerch, and M. Sahin-Tóth, “Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis,” *Gastroenterology*, vol. 156, no. 7, pp. 1951–1968.e1, May 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.
- [63] S. Goyal and P. Sakhuja, “Autoimmune pancreatitis: Current perspectives,” *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, vol. 64, no. 5, p. 149, 2021, doi: 10.4103/ijpm.ijpm_59_21.
- [64] T. Porges, T. Shafat, I. Sagy, D. Schwarzfuchs, I. R. Tvi-Ran, and A. Jotkowitz, “Clinical Characteristics and Prognosis of Idiopathic Acute Pancreatitis,” *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 12, no. 3, p. e0019, Jul. 2021, doi: 10.5041/RMMJ.10442.
- [65] A. Gabryelewicz, “Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis--current view.,” *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku (1995)*, vol. 40, no. 2, pp. 218–26, 1995.
- [66] D. Yadav and A. B. Lowenfels, “Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis,” *Pancreas*, vol. 33, no. 4, pp. 323–330, Nov. 2006, doi: 10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52.
- [67] “Billiar T, Andersen D, Hunter J, Brunicardi F, Dunn D, Pollock RE. Schwartz’s principles of surgery: McGraw-Hill Professional; 2004. 1489-522 p.,”
- [68] I.-A. al Mofleh, “Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 5, p. 675, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.675.
- [69] S. G. Barreto *et al.*, “Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis,” *Gut*, vol. 70, no. 1, pp. 194–203, Jan. 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-322163.
- [70] P. A. Banks and M. L. Freeman, “Practice Guidelines in Acute Pancreatitis,” *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, no. 10, pp. 2379–2400, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
- [71] J. Martínez, C. D. Johnson, J. Sánchez-Payá, E. de Madaria, G. Robles-Díaz, and M. Pérez-Mateo, “Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An updated meta-analysis,” *Pancreatology*, vol. 6, no. 3, pp. 206–209, Jul. 2006, doi: 10.1159/000092104.
- [72] R. Mitchell, M. Byrne, and J. Baillie, “Pancreatitis,” *The Lancet*, vol. 361, no. 9367, pp. 1447–1455, Apr. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13139-X.

- [73] D. Yadav, N. Agarwal, and C. S. Pitchumoni, "A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, no. 6, pp. 1309–1318, Jun. 2002, doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x.
- [74] G. Rompianesi, A. Hann, O. Komolafe, S. P. Pereira, B. R. Davidson, and K. S. Gurusamy, "Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 3, Apr. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.
- [75] Q.-L. Huang, Z.-X. Qian, and H. Li, "A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis.," *Hepatogastroenterology*, vol. 57, no. 102–103, pp. 1295–9.
- [76] M. S. Cappell, "Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy," *Medical Clinics of North America*, vol. 92, no. 4, pp. 889–923, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.mcna.2008.04.013.
- [77] A. de F. FERREIRA, J. A. BARTELEGA, H. C. de A. URBANO, and I. K. F. de SOUZA, "ACUTE PANCREATITIS GRAVITY PREDICTIVE FACTORS: WHICH AND WHEN TO USE THEM?," *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, vol. 28, no. 3, pp. 207–211, Sep. 2015, doi: 10.1590/S0102-67202015000300016.
- [78] J. H. C. RANSON, J. W. TURNER, D. F. ROSES, K. M. RIFKIND, and F. C. SPENCER, "Respiratory Complications in Acute Pancreatitis," *Annals of Surgery*, vol. 179, no. 5, pp. 549–566, May 1974, doi: 10.1097/00000658-197405000-00006.
- [79] S. Lalith and G. Ilangovan, "Comparative Study of Ultrasonography and Computed Tomography in Diagnosis of Acute Pancreatitis," *International Journal of Contemporary Medicine, Surgery and Radiology*, vol. 4, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.21276/ijcmsr.2019.4.3.6.
- [80] S. J. McPherson, D. A. O'Reilly, M. T. Sinclair, and N. Smith, "The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study," *The British Journal of Radiology*, vol. 90, no. 1080, p. 20170224, Dec. 2017, doi: 10.1259/bjr.20170224.
- [81] "IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis," *Pancreatology*, vol. 13, no. 4, pp. e1–e15, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.

- [82] S. Raghuwanshi, "CT Evaluation of Acute Pancreatitis and its Prognostic Correlation with CT Severity Index," *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/19849.7934.
- [83] D. Stimac *et al.*, "The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis.," *Am J Gastroenterol*, vol. 102, no. 5, pp. 997–1004, May 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01164.x.
- [84] M. Arvanitakis *et al.*, "Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 3, pp. 715–723, Mar. 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2003.12.006.
- [85] B. Xiao, "Magnetic resonance imaging for local complications of acute pancreatitis: A pictorial review," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 22, p. 2735, 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i22.2735.
- [86] J. B. Marshall, "Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments," *Archives of Internal Medicine*, vol. 153, no. 10, pp. 1185–1198, May 1993, doi: 10.1001/archinte.153.10.1185.
- [87] "Dupuis CS, Baptista V, Whalen G, Karam AR, Singh A, Wassef W, vd. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointest Interv. Haziran* 2013;2(1):36-46.".
- [88] G. Hauser, "Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done?," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, no. 4, p. 1069, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1069.
- [89] A. Tepox-Padrón *et al.*, "Utility of endoscopic ultrasound in idiopathic acute recurrent pancreatitis," *BMJ Open Gastroenterology*, vol. 8, no. 1, p. e000538, Jan. 2021, doi: 10.1136/bmjgast-2020-000538.
- [90] J. Treacy *et al.*, "Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis," *ANZ Journal of Surgery*, vol. 71, no. 10, pp. 577–582, Oct. 2001, doi: 10.1046/j.1445-2197.2001.02220.x.
- [91] H. Basit, G. J. Ruan, and S. Mukherjee, *Ranson Criteria*. 2022.
- [92] M. Larvin, "Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 9, no. 2, pp. 122–130, Feb. 1997, doi: 10.1097/00042737-199702000-00004.

- [93] “Çağın YF, Seçkin Y. Akut Pankreatit Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler. Güncel Gastroenteroloji. 2015;19(7):275–82,”
- [94] R. Mofidi, M. D. Duff, S. J. Wigmore, K. K. Madhavan, O. J. Garden, and R. W. Parks, “Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis,” *British Journal of Surgery*, vol. 93, no. 6, pp. 738–744, May 2006, doi: 10.1002/bjs.5290.
- [95] W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, and J. E. Zimmerman, “APACHE II: a severity of disease classification system,” *Crit Care Med*, vol. 13, no. 10, pp. 818–29, Oct. 1985.
- [96] W. Gao, H.-X. Yang, and C.-E. Ma, “The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLOS ONE*, vol. 10, no. 6, p. e0130412, Jun. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0130412.
- [97] B. G. Kim *et al.*, “A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis,” *The Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 28, no. 3, p. 322, 2013, doi: 10.3904/kjim.2013.28.3.322.
- [98] S. L. Blamey, C. W. Imrie, J. O’Neill, W. H. Gilmour, and D. C. Carter, “Prognostic factors in acute pancreatitis,” *Gut*, vol. 25, no. 12, pp. 1340–1346, Dec. 1984, doi: 10.1136/gut.25.12.1340.
- [99] P. G. Lankisch, B. Weber–Dany, K. Hebel, P. Maisonneuve, and A. B. Lowenfels, “The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 6, pp. 702–705, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.020.
- [100] E. J. Balthazar, D. L. Robinson, A. J. Megibow, and J. H. Ranson, “Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis,” *Radiology*, vol. 174, no. 2, pp. 331–6, Feb. 1990, doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641.
- [101] T. L. Bollen *et al.*, “Comparative Evaluation of the Modified CT Severity Index and CT Severity Index in Assessing Severity of Acute Pancreatitis,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 197, no. 2, pp. 386–392, Aug. 2011, doi: 10.2214/AJR.09.4025.
- [102] E. J. Simchuk, L. W. Traverso, Y. Nukui, and R. A. Kozarek, “Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis,” *Am J Surg*, vol. 179, no. 5, pp. 352–5, May 2000, doi: 10.1016/s0002-9610(00)00375-5.

- [103] J.-L. Vincent, F. Ferreira, and R. Moreno, "SCORING SYSTEMS FOR ASSESSING ORGAN DYSFUNCTION AND SURVIVAL," *Critical Care Clinics*, vol. 16, no. 2, pp. 353–366, Apr. 2000, doi: 10.1016/S0749-0704(05)70114-7.
- [104] B. Sureka, K. Bansal, Y. Patidar, and A. Arora, "Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited.," *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 4, no. 1, pp. 16–23, Feb. 2016, doi: 10.1093/gastro/gov036.
- [105] P. A. Banks *et al.*, "Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus," *Gut*, vol. 62, no. 1, pp. 102–111, Jan. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [106] M. G. Sarr, "2012 revision of the Atlanta Classification of acute pancreatitis," *Polish Archives of Internal Medicine*, vol. 123, no. 3, pp. 118–124, Jan. 2013, doi: 10.20452/pamw.1627.
- [107] A. de F. Ferreira, J. A. Bartelega, H. C. de A. Urbano, and I. K. F. de Souza, "Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them?," *Arq Bras Cir Dig*, vol. 28, no. 3, pp. 207–11, doi: 10.1590/S0102-67202015000300016.
- [108] B. Xiao, "Magnetic resonance imaging for local complications of acute pancreatitis: A pictorial review," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 22, p. 2735, 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i22.2735.
- [109] E. Zerem, "Treatment of severe acute pancreatitis and its complications," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 38, p. 13879, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879.
- [110] J. Easler *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*, vol. 12, no. 5, pp. 854–862, May 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.068.
- [111] U. Iqbal, H. Anwar, and M. Scribani, "Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Digestive Diseases*, vol. 19, no. 6, pp. 335–341, Jun. 2018, doi: 10.1111/1751-2980.12606.
- [112] S. D. Crockett *et al.*, "American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis," *Gastroenterology*, vol. 154, no. 4, pp. 1096–1101, Mar. 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.

- [113] X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, and G. Urrútia, "Opioids for acute pancreatitis pain," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Jul. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD009179.pub2.
- [114] H. Quan, X. Wang, and C. Guo, "A Meta-Analysis of Enteral Nutrition and Total Parenteral Nutrition in Patients with Acute Pancreatitis," *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2011, pp. 1–9, 2011, doi: 10.1155/2011/698248.
- [115] J. B. Christian, B. Arondekar, E. K. Buysman, T. A. Jacobson, R. G. Snipes, and R. I. Horwitz, "Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia.," *Am J Med*, vol. 127, no. 1, pp. 36-44.e1, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.018.
- [116] M. A. Jabbar, M. I. Zuhri-Yafi, and J. Larrea, "Insulin Therapy for a Non-Diabetic Patient with Severe Hypertriglyceridemia," *J Am Coll Nutr*, vol. 17, no. 5, pp. 458–461, Oct. 1998, doi: 10.1080/07315724.1998.10718794.
- [117] F. Qiu, X. Lu, and Y. Huang, "Protective effect of low-molecular-weight heparin on pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatic rats," *Inflammation Research*, vol. 61, no. 11, pp. 1203–1209, Nov. 2012, doi: 10.1007/s00011-012-0517-8.
- [118] P. Renzulli, S. M. Jakob, M. Täuber, D. Candinas, and B. Gloor, "Severe acute pancreatitis: Case-oriented discussion of interdisciplinary management," *Pancreatology*, vol. 5, no. 2–3, pp. 145–156, Jan. 2005, doi: 10.1159/000085266.
- [119] K. Jiang, W. Huang, X.-N. Yang, and Q. Xia, "Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis.," *World J Gastroenterol*, vol. 18, no. 3, pp. 279–84, Jan. 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i3.279.
- [120] S. Stigliano, H. Sternby, E. de Madaria, G. Capurso, and M. S. Petrov, "Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence.," *Dig Liver Dis*, vol. 49, no. 6, pp. 585–594, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.dld.2017.01.168.
- [121] W. Huber and H. Algül, "Therapie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis," *Internist (Berl)*, vol. 60, no. 3, pp. 226–234, Mar. 2019, doi: 10.1007/s00108-019-0558-y.
- [122] T.-K. Leung, "Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no. 38, p. 6049, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i38.6049.

- [123] C. Chatzicostas, M. Roussomoustakaki, E. Vardas, J. Romanos, and E. A. Kouroumalis, "Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome.," *J Clin Gastroenterol*, vol. 36, no. 3, pp. 253–60, Mar. 2003, doi: 10.1097/00004836-200303000-00013.
- [124] T. Cheng *et al.*, "Use of Modified Balthazar Grades for the Early Prediction of Acute Pancreatitis Severity in the Emergency Department," *International Journal of General Medicine*, vol. Volume 15, pp. 1111–1119, Feb. 2022, doi: 10.2147/IJGM.S350383.
- [125] S. P. Ballou and G. Lozanski, "Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein.," *Cytokine*, vol. 4, no. 5, pp. 361–8, Sep. 1992, doi: 10.1016/1043-4666(92)90079-7.
- [126] L. Marnell, C. Mold, and T. W. du Clos, "C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation," *Clinical Immunology*, vol. 117, no. 2, pp. 104–111, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.clim.2005.08.004.
- [127] M. A. Rothschild, M. Oratz, and S. S. Schreiber, "Serum albumin," *Hepatology*, vol. 8, no. 2, pp. 385–401, Mar. 1988, doi: 10.1002/hep.1840080234.
- [128] M. H. Kim *et al.*, "The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 7, p. e0132109, Jul. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0132109.
- [129] J. Oh *et al.*, "High-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department," *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, vol. 4, no. 1, pp. 19–24, Mar. 2017, doi: 10.15441/ceem.16.158.
- [130] M. Kawashima *et al.*, "Significance of the Glasgow Prognostic Score as a prognostic indicator for lung cancer surgery," *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, vol. 21, no. 5, pp. 637–643, Nov. 2015, doi: 10.1093/icvts/ivv223.
- [131] X. Wei *et al.*, "A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio," *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, p. 350, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12885-015-1379-6.

- [132] M. Mao *et al.*, “C-reactive protein/albumin and neutrophil/lymphocyte ratios and their combination predict overall survival in patients with gastric cancer,” *Oncology Letters*, Oct. 2017, doi: 10.3892/ol.2017.7179.
- [133] S. Sayar, “A Practical Marker to Determining Acute Severe Ulcerative Colitis: CRP / Albumin Ratio,” *Northern Clinics of Istanbul*, 2018, doi: 10.14744/nci.2018.78800.
- [134] X. Wang *et al.*, “Early Predictive Factors of Inhospital Mortality in Patients With Severe Acute Pancreatitis,” *Pancreas*, vol. 39, no. 1, pp. 114–115, Jan. 2010, doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b65dd5.
- [135] O. Kutlu and Y. Gokden, “Predictive value of red cell distribution width and C reactive protein/albumin ratio in determining severe acute pancreatitis,” *Annals of Medical Research*, vol. 27, no. 3, p. 971, 2020, doi: 10.5455/annalsmedres.2019.11.733.
- [136] M. Behera *et al.*, “C-reactive protein/albumin and ferritin as predictive markers for severity and mortality in patients with acute pancreatitis,” *Gastroenterology Review*, 2022, doi: 10.5114/pg.2022.115609.
- [137] J. Wan, Y. Ren, X. Yang, X. Li, L. Xia, and N. Lu, “The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis,” *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 8, Jan. 2021, doi: 10.3389/fcell.2020.565758.
- [138] Y. Takeyama, “Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 4, no. 4, pp. 379–387, Aug. 2000, doi: 10.1016/S1091-255X(00)80016-5.
- [139] L. Venkatraghavan, T. P. Tan, J. Mehta, A. Arekapudi, A. Govindarajulu, and E. Siu, “Neutrophil Lymphocyte Ratio as a predictor of systemic inflammation - A cross-sectional study in a pre-admission setting,” *F1000Res*, vol. 4, p. 123, May 2015, doi: 10.12688/f1000research.6474.1.
- [140] L. Huang, C. Chen, L. Yang, R. Wan, and G. Hu, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio can specifically predict the severity of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis compared with white blood cell,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 33, no. 4, p. e22839, May 2019, doi: 10.1002/jcla.22839.
- [141] R. Zahorec, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal,” *Bratislava Medical Journal*, vol. 118, no. 06, pp. 321–323, 2017, doi: 10.4149/BLL_2017_062.

- [142] “R. Zahorec, ‘Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill,’ Bratislavske lekarske listy, vol. 102, no. 1, pp. 5–14, 2001.”.
- [143] B. Abaylı, G. Gençdal, and Ş. Değirmencioğlu, “Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 32, no. 6, p. e22437, Jul. 2018, doi: 10.1002/jcla.22437.
- [144] A. Suppiah *et al.*, “The Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 17, no. 4, pp. 675–681, Apr. 2013, doi: 10.1007/s11605-012-2121-1.
- [145] G. S. Petrescu, I. Georgescu, A. M. Petrescu, D. Rădulescu, M. O. Petrescu, and Ş. Pătraşcu, “Balthazar Score and Neutrophil-Lymphocytes Ratio in Acute Pancreatitis,” *Curr Health Sci J*, vol. 45, no. 3, pp. 316–320, doi: 10.12865/CHSJ.45.03.11.
- [146] Y. Li, Y. Zhao, L. Feng, and R. Guo, “Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study,” *BMJ Open*, vol. 7, no. 3, p. e013206, Mar. 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2016-013206.
- [147] N. S. Gezer *et al.*, “Comparison of radiological scoring systems, clinical scores, neutrophil-lymphocyte ratio and serum C-reactive protein level for severity and mortality in acute pancreatitis,” *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 66, no. 6, pp. 762–770, Jun. 2020, doi: 10.1590/1806-9282.66.6.762.
- [148] R. M. O’Connell *et al.*, “Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: A retrospective cohort study,” *International Journal of Surgery*, vol. 55, pp. 124–127, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.ijsu.2018.05.028.
- [149] B. Azab *et al.*, “Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis,” *Pancreatology*, vol. 11, no. 4, pp. 445–452, Aug. 2011, doi: 10.1159/000331494.
- [150] Y. Zhang, W. Wu, L. Dong, C. Yang, P. Fan, and H. Wu, “Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis,” *Medicine*, vol. 95, no. 37, p. e4746, Sep. 2016, doi: 10.1097/MD.00000000000004746.

- [151] S. A. Pendharkar *et al.*, “Relationship between pancreatic hormones and glucose metabolism: A cross-sectional study in patients after acute pancreatitis,” *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 311, no. 1, pp. G50–G58, Jul. 2016, doi: 10.1152/ajpgi.00074.2016.
- [152] S. H. Bharmal, S. A. Pendharkar, R. G. Singh, D. Cameron-Smith, and M. S. Petrov, “Associations between ketone bodies and fasting plasma glucose in individuals with post-pancreatitis prediabetes,” *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 126, no. 4, pp. 308–319, Aug. 2020, doi: 10.1080/13813455.2018.1534242.
- [153] M. Abu-El-Haija *et al.*, “Prevalence of abnormal glucose metabolism in pediatric acute, acute recurrent and chronic pancreatitis,” *PLOS ONE*, vol. 13, no. 10, p. e0204979, Oct. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0204979.
- [154] Y. Zhang and S. Zhang, “Prognostic value of glucose-to-lymphocyte ratio in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 36, no. 5, May 2022, doi: 10.1002/jcla.24397.
- [155] A. Yılmaz, M. Şimşek, Z. Hannarici, M. E. Büyükbayram, M. Bilici, and S. B. Tekin, “The importance of the glucose-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib,” *Future Oncol*, vol. 17, no. 33, pp. 4545–4559, Nov. 2021, doi: 10.2217/fon-2021-0457.
- [156] J. Navarro, I. Kang, H. K. Hwang, D. S. Yoon, W. J. Lee, and C. M. Kang, “Glucose to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Patients With Resected pT2 Gallbladder Cancer,” *Journal of Surgical Research*, vol. 240, pp. 17–29, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.jss.2019.02.043.
- [157] M. B. YILDIRIM and M. B. ÖZKAN, “Prognostic value of preoperative glucose to lymphocytes ratio in patients with resected gastric cancer,” *Journal of Surgery and Medicine*, vol. 5, no. 9, pp. 889–893, Sep. 2021, doi: 10.28982/josam.991055.
- [158] Y. Chen, S. Tang, and Y. Wang, “Prognostic Value of Glucose-to-Lymphocyte Ratio in Critically Ill Patients with Acute Pancreatitis,” *International Journal of General Medicine*, vol. Volume 14, pp. 5449–5460, Sep. 2021, doi: 10.2147/IJGM.S327123.
- [159] M. K. Ayrancı, K. Küçükceran, and Z. D. Dunder, “NLR and CRP to albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in the geriatric ED patients,” *The American Journal*

- of *Emergency Medicine*, vol. 44, pp. 50–55, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.053.
- [160] X. Liu *et al.*, “Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer,” *Translational Oncology*, vol. 8, no. 4, pp. 339–345, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.tranon.2015.06.006.
- [161] A. Usta *et al.*, “Comparison of APACHE II scores and mortality with CRP/albumin, neutrophil/lymphocyte and thrombocyte/lymphocyte ratios in patients admitted to internal medicine and anesthesia reanimation intensive care unit,” *LaboratoriumsMedizin*, vol. 46, no. 1, pp. 23–31, Feb. 2022, doi: 10.1515/labmed-2021-0061.
- [162] İ. Kaçer, A. Çağlar, and N. B. Akıllı, “The Prognostic Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Acute Mesenteric Ischemia,” *The American Surgeon*, p. 000313482210742, Jan. 2022, doi: 10.1177/00031348221074220.
- [163] A. Hazar and B. Gundogus, “Assessment of inflammatory markers, disease severity and comorbidities in very elderly patients with acute respiratory diseases,” *Archives of Medical Science*, Apr. 2020, doi: 10.5114/aoms.2020.94495.
- [164] M. Piciucchi *et al.*, “The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 4, p. 730, Mar. 2017, doi: 10.3390/ijms18040730.
- [165] B. Karabuga, E. Gemcioglu, E. Konca Karabuga, S. Baser, and O. Ersoy, “Comparison of the predictive values of CRP, CRP/albumin, RDW, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte levels in determining the severity of acute pancreatitis in patients with acute pancreatitis according to the BISAP score,” *Bratislava Medical Journal*, vol. 123, no. 02, pp. 129–135, 2022, doi: 10.4149/BLL_2022_020.