

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**AKUT PANKREATİT TANISI ALAN HASTALARDA, HASTALIĞIN
ŞİDDETİNDE VE PROGNOZUNDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ VE
SERUM PROKALSİTONİN İLE LAKTAT DÜZEYİNİN DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. KAMİL KOKULU

KLİNİK EĞİTİM SORUMLUSU
UZM. DR. RAMAZAN KÖYLÜ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BAŞAR CANDER

KONYA

2015

TEŞEKKÜR

Türkiye’de Acil Tıp Uzmanlığının gelişmesinde çok önemli katkıları olan; bizler gibi daha yüzlerce acil tıp uzmanını yetiştiren, eğitimimiz boyunca ve tez yazım süresince yol gösteren Prof. Dr. Başar CANDER hocamıza;

Asistanlığım boyunca bilgisiyle, tecrübesiyle ve mesleki becerisiyle bizlere örnek olan, tecrübelerinden yararlandığımız başasistanımız ve eğitim sorumlumuz Uzm. Dr. Ramazan KÖYLÜ’ye;

Asistanlığım boyunca ve tezimin her aşamasında büyük desteği ve emeği olan, deneyimlerinden her zaman yararlandığım, her konuda fikrine çekinmeden başvurabildiğim Uzm. Dr. Yahya Kemal GÜNAYDIN’a;

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Nazire Belgin AKILLI’ya, Uzm. Dr. Mesut YILDIZ’ a, Yrd. Doç. Dr. Z. Defne DÜNDAR’ a;

4 yıl boyunca desteğini her zaman hissettiğim eş kıdemlim Dr. Ekrem Taha SERT’e;

Tez ve çalışma dönemimde bana olan desteklerinden dolayı başta Dr. Rasim Bilgin, Dr. Mehmet Yortanlı, Dr. Can Gökay Yıldız, Dr. Nurser Muraçal, Dr. Abidin Baran, Dr. Medine Akkan Öz olmak üzere beraber sayısız nöbet tuttuğum tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm uzman olan kıdemlilerime;

Beni yetiştirmek için her türlü fedakarlığa katlanan ve çocukları olmaktan gurur duyduğum annem Hacer ve babam Abdülkadir Kokulu’ya;

Her zaman yanımda olan, hayatımdaki en özel insan Esra Çankaya’ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kamil KOKULU

ÖZET

AKUT PANKREATİT TANISI ALAN HASTALARDA, HASTALIĞIN ŞİDDETİNDE VE PROGNOZUNDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ VE SERUM PROKALSİTONİN İLE LAKTAT DÜZEYİNİN DEĞERİ

DR.KAMİL KOKULU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı; acil serviste akut pankreatit (AP) tanısı konulan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO), serum prokalsitonin ve laktat düzeyi ile hastalık şiddeti ve prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmada, AP tanısı konulan hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 100 hasta etiyolojilerine bakılmaksızın çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların NLO, prokalsitonin ve laktat düzeyleri ile Revize Atlanta Sınıflaması, başvuru ve 48. saat Ranson skoru ve CTSI skorları karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların hastanede yatış süreleri, yoğun bakım ihtiyaçları, cerrahi tedavi ihtiyaçları ve gelişen komplikasyonlar ile NLO, serum prokalsitonin ve laktat düzeyi arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $58,55 \pm 18,42$ 'ydi. Olguların 60'ı (%60) kadın, 40'ı (%40) erkekti. Hem başvuru hem de 48. saat serum prokalsitonin düzeyini, laktat düzeyini ve NLO'yu Revize Atlanta sınıflamasına göre oluşturulan 2 grup arasında; şiddetli grupta hafif gruba göre anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik ($p < 0,01$). Hem başvuru hem de 48. saat serum prokalsitonin düzeyini, laktat düzeyini ve NLO'yu Ranson 48. saat skoruna göre oluşturulan 2 grup arasında; şiddetli grupta hafif gruba göre anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik ($p < 0,01$). Hem başvuru hem de 48. saat serum prokalsitonin, laktat ve NLO ile hastanede yatış gün sayısı arasında pozitif korelasyon tespit ettik ($p < 0,01$). NLO'nun, sistemik komplikasyon gelişimi için ROC eğrisi kullanılarak elde edilen cut-off değeri $> 7,13$ idi (Sensitivite:87,50 spesifite:69,05 AUC:0,81 CI% 0,72-0,88 $p < 0,0001$). 48. saatte bakılan NLO'nun, sistemik komplikasyon gelişimi için ROC eğrisi kullanılarak

elde edilen cut-off değeri > 6,2 idi (Sensitivite:93,75 spesifite:88,10 AUC:0,93 CI% 0,86-0,97, p<0,0001).

Sonuç: Biz yaptığımız çalışmada; kan prokalsitonin seviyesinin, arter kan gazı laktat seviyesinin ve NLO'nun hem skarlama sistemleri ile pozitif korele olduğunu hem de hastalığın şiddetini gösterdiğini saptadık. Ayrıca başvuru NLO ve 48. saat NLO'nun, sistemik komplikasyonları öngörmeye önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Kan prokalsitonin ve laktat düzeyi ile NLO, AP'nin şiddetini ve prognozunu tayin etmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, Nötrofil/lenfosit oranı, Prognoz.

ABSTRACT

THE VALUE OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AND SERUM PROCALCITONIN AND LACTATE LEVELS IN THE SEVERITY AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

DR.KAMİL KOKULU

MASTER THESIS

KONYA, 2015

Objective : The aim of this prospective study was; To investigate the relationship between neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), serum procalcitonin and lactate levels and disease severity and prognosis in patients with acute pancreatitis (AP) diagnosed in the emergency department.

Method: In this prospective study, 100 patients with AP who met the inclusion criteria were included in the study regardless of their etiology. The NLO, procalcitonin and lactate levels of the patients included in the study were compared with the Revised Atlanta Classification, admission and 48th hour Ranson score and CTSI scores. In addition, the relationship between the duration of hospitalization, need for intensive care, surgical treatment requirements, complications and NLR, serum procalcitonin and lactate levels were investigated.

Results : In our study, the mean age of the patients was 58.55 ± 18.42 years. Sixty (60%) of the cases were female and 40 (40%) were male. There was a statistically significant difference between the procalcitonin levels, lactate levels, NLR at admission and at hour 48 between the mild and severe AP groups formed according to the revised Atlanta classification ($p < 0,01$). There was a statistically significant difference between the procalcitonin levels, lactate levels, NLR at admission and at hour 48 between the mild and severe AP groups formed according to the Ranson score ($p < 0,01$). We found a positive correlation between serum procalcitonin, lactate and NLR at the time of admission and 48th hour and duration of hospitalization ($p < 0.01$). The cut off value of NLR calculated using the ROC curve for systemic complications is > 7.13 (sensitivity: 87.50, specificity: 69.05, AUC: 0.81 CI % 0.72-0.88 $p < 0.0001$). The cut-off value of the NLR measured at 48 h calculated using the ROC curve for the development of systemic complications was > 6.2 (Sensitivity: 93.75, specificity: 88.10, AUC 0.93, CI % 0.86-0.97, $p < 0.0001$).

Conclusion: In our study; We found that blood procalcitonin level, arterial blood gas lactate level and NLR both correlated positively with scoring systems and showed the severity of the disease. Furthermore, we consider that NLR and 48th hour NLR may be an important predictor of systemic complications. Blood procalcitonin and lactate levels and NLR can be used to determine the severity and prognosis of AP.

Keywords: Acute pancreatitis, Neutrophil/lymphocyte ratio, Prognosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihsel Bilgi	3
2.2 Pankreas Anatomisi	3
2.3 Pankreasın Histolojisi ve Fizyolojisi	5
2.4 Akut Pankreatit	6
2.4.1 Tanım ve İnsidans	6
2.4.2 Etiyoloji ve Patogenez	6
2.4.3 Klinik Bulgular ve Tanı	9
2.4.4 Tedavi	11
2.4.5 Akut Pankreatitte Prognoz ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi	12
2.5 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) :	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	47
7. EKLER	48
8. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

AP:	Akut Pankreatit
NLO:	Nötrofil-Lenfosit Oranı
CTSI:	Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
CRP:	C-reaktif protein
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG:	Ultrasonografi
ERCP:	Endoskopik retrograd kolanjiopanreatografi
SIRS:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
BISAP:	Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
WBC:	Beyaz küre sayısı
HGB:	Hemoglobin
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
HTC:	Hematokrit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut Pankreatit Etiyolojisi

Tablo 2: Ranson Kriterleri

Tablo 3: Revize Atlanta Sınıflandırması 2012

Tablo 4: Organ Disfonksiyonu için Modifiye Marshall Skorlaması

Tablo 5: Akut Pankreatit İçin Tomografi Şiddet İndeksi

Tablo 6: Akut Pankreatitli Hastalarda Demografik Bulgular

Tablo 7: Akut Pankreatitli Hastaların Başvuru ve 48. Saat Laboratuvar Değerleri

Tablo 8: Hastalarda Gelişen Sistemik ve Lokal Komplikasyonlar

Tablo 9: Hastaların USG ve BT Bulguları

Tablo 10: Ranson Başvuru Grubunda Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikler

Tablo 11: CTSI Skoru Gruplarında Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikler

Tablo 12: Revize Atlanta Sınıflamasına Göre Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikler

Tablo 13: Ranson 48.Saat Gruplarında Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 14: AP Şiddet Skorları İle Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Değerleri

Tablo 15: Akut Pankreatitli Hastalarda Sistemik Komplikasyon Gelişimini Belirlemede NLO'nun Performans Parametreleri

Tablo 16: Akut Pankreatitli Hastalarda Sistemik Komplikasyon Gelişimini Belirlemede NLO48'in Performans Parametreleri

Tablo 17: NLO Quartillerinde Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 18: NLO Quartillerinde Komplikasyonlar ve Skorlamalar

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1: Akut Pankreatitli Hastalarda Sistemik Komplikasyon İçin NLO'nun ROC Eğrisi

Şekil 2: Akut Pankreatitli Hastalarda Sistemik Komplikasyon İçin NLO48'in ROC Eğrisi

Resim 1: Pankreas Anatomisi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

AP, pankreas etrafındaki çevre dokuyu ve uzak organ sistemlerini de etkileyebilen pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır (1, 2, 3)

AP, dünya genelinde hastaneye yatış gerektiren gastrointestinal sistem hastalıklarının en sık görülenlerindendir. AP'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 13-45/100000'dir (4). AP insidansı Avrupa ve özellikle İskandinav ülkelerinde alkol kullanımı nedeniyle artmaktadır (5). AP sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 270000 hastane yatışına neden olmakta ve yatarak tedavi masrafları 2,5 milyar doları aşmaktadır (6).

AP, hastaların %80-90'ında kendini sınırlayan özel bir tedavi gerektirmeyen hafif bir hastalık olarak görülürken, vakaların %10-20'sinde lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen klinik olarak şiddetli formda görülür (7).

Klinik tablo; hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüm gibi çok ağır komplikasyonlar içeren tablolara kadar değişebilir. Hastalık çoğunlukla hafif şiddette seyrederek. Hafif şiddette seyreden hastalarda, hastalık genelde kendini sınırlar ve destek tedavileri ile iyileşir (8).

Tedavide amacımız ciddi vakaların tanısını erken koymak ve olası komplikasyonları sınırlamak olmalıdır (9).

Şiddetli AP'nin erken teşhisi; destek tedavisinin zamanında başlatılması, komplikasyonların mümkün olduğunca çabuk tanınması ve hastaların uygun merkezlere transfer edilmesi açısından oldukça önemlidir (10). Bununla birlikte komplikasyonlar gelişmeden önce etkin tedaviyi başlatabilmek için komplikasyonların gelişmesi açısından risk taşıyan hastaları belirlemek önemlidir (11).

AP'de şiddeti değerlendirmek için klinik ve biyokimyasal kriterler içeren multifaktöriyel skorlama sistemleri uzun zamandır kullanılmaktadır (12). Bunlardan bazıları 1970'li yıllarda Ranson ve arkadaşları tarafından açıklanan 11 kriter (Ranson kriterleri) (13), 8 kriterden oluşan Modifiye Glasgow (Imrie) skoru (14), 5 kriterden oluşan BISAP skoru (yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi) ve 14 kriterden oluşan Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru'dur (APACHE II) (15). Bu skorlama sistemlerinin sınırlılıkları; en az 48 saate kadar net bir skor elde edilememesi (Ranson ve Glasgow skorları) veya skorlama sisteminin kendi içindeki karışıklıktır

(APACHE II). APACHE II skoru özellikle AP için geliştirilmemiştir fakat öncelikli ve güvenilir bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (12).

Bu prospektif çalışmanın amacı; AP vakalarında Ranson kriterleri, CTSI (bilgisayarlı tomografi şiddet endeksi), Revize Atlanta sınıflaması gibi prognostik skorlama sistemleri ile C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, laktat ve çeşitli inflamatuvar süreçler ile ilişkili olduğu daha önce yapılan değişik çalışmalarda gösterilmiş olan nötrofil / lenfosit oranı (NLO) gibi belirteçler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Aynı zamanda AP hastalığında; şiddetli AP, organ yetmezliği, pankreatitin lokal ve sistemik komplikasyonları, hastanede kalma süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalitenin tahmininde kullanılan çeşitli prognostik belirteçler arasındaki kıyaslamayı analiz etmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihsel Bilgi

Pankreas, tarihte ilk kez Herophilus tarafından M.Ö. 300’lerde tanımlanmıştır ve bundan yaklaşık 400 yıl sonra Rufus tarafından bu organ “‘pankreas’’ olarak isimlendirilmiştir. Yunancada pankreas kelimesi “‘tümü et’’ anlamına gelmektedir. Hiç kemik ve kıkırdak doku içermediği için bu isim verilmiştir (16).

İlk kez 1579 yılında Fransız cerrah Ambrose Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır. 1856 yılında ise Ancelet tarafından AP, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlaması yapılmıştır (17).

Safra taşları ile AP arasındaki ilişki ilk kez Opie tarafından tanımlanmıştır. Opie aynı zamanda wirsung, koledok ve ampulla anatomisi ve bu yapıların tıkanmasının pankreatite neden olduğunu göstermiştir (18,19).

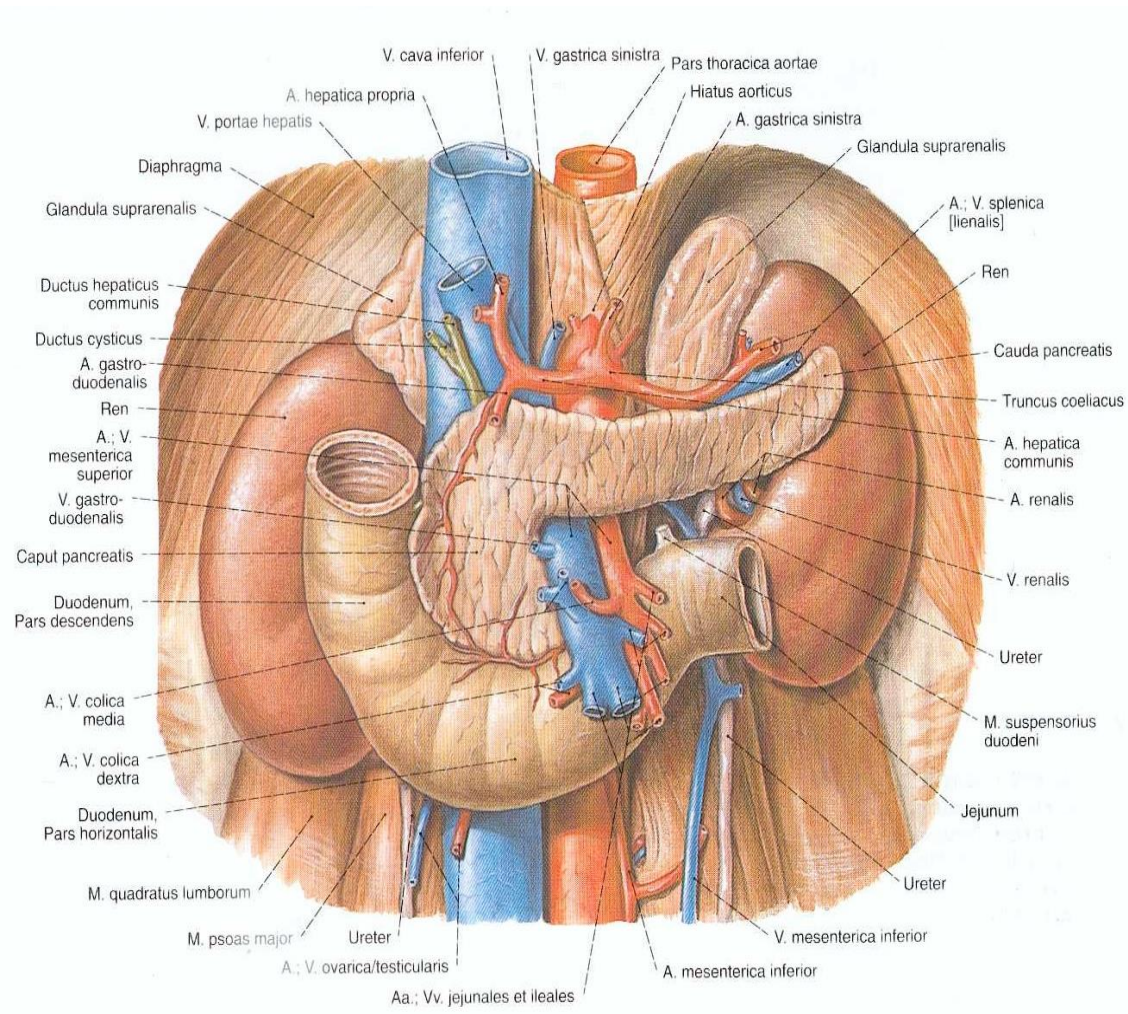
Bugüne kadar AP’nin şiddetini ve prognozunu öngörebilmek amacıyla çok sayıda skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bunların en iyi bilineni Ranson ve arkadaşları tarafından 1974 yılında hazırlanan AP’li hastalarda, şiddetli hastalık geçirenlerin erken tanınmasını sağlamak amacıyla yaptıkları prognostik skorlama sistemidir (13).

1992 yılında Atlanta sempozyumunda AP’nin şiddet sınıflaması yapılmıştır. 2012 yılında ise AP sınıflandırılması çalışma grubu tarafından Atlanta kriterleri revize edilmiştir (19).

2.2 Pankreas Anatomisi

Pankreas karın boşluğunun arkasında ve omurgaların önünde, hemen hemen transvers durumda sağdan sola doğru uzanan, yaklaşık olarak kadınlarda 85 gr, erkeklerde ise 100 gr ağırlığında olan retroperitoneal bir organdır. Pankreasın önünde omentum minus, mide ve transvers kolon yer alır (Resim 1). Pankreas arka yüz ise; vena porta hepatis, abdominal aorta, süperior mezenterik arter, sol böbrek ve onun damarlarıyla ilişkilidir. Pankreas şekil itibarıyla kabaca çekice benzetilebilir. Pankreasın anatomik olarak; baş, boyun, corpus (gövde) ve kuyruk olmak üzere 4 bölümü vardır. Baş kısmı pankreasın en geniş bölümüdür, boyun bölümü ise en dar kısımdır (20).

Pankreas ekzokrin salgılarının duodenuma boşalmasını sağlayan iki kanal vardır. Birincisi ana pankreatik kanal olan Ductus Pankreaticus'dur (Wirsung kanalı). Wirsung kanalı pankreasın kuyruğundan başlayıp tüm organı katederek papilla wateri ile duodenuma açılır. Wirsung kanalı ile ductus koledokus çoğunlukla pankreas başının arkasında birleşerek tek bir kanal şeklinde duodenuma açılırlar, bazende ayrı ayrı iki delikle papilla wateriye açılırlar. Ductus pancreaticus accessorius (Santorini kanalı) denilen pankreasın ikinci kanalı ise erişkinlerde çoğunlukla duodenumla olan bağlantısını kaybeder. Eğer Santorini kanalının distal ucu kapanmamış ise, duodenumda "papilla waterinin 2 cm yukarısında yer alan papilla duodeni minöre açılır (20).



Resim 1: Pankreas Anatomisi (21)

Pankreasın gövde ve kuyruk kısımlarını splenik arter beslerken, baş kısmını ise superior ve inferior pankreatoduodenal arterler besler. Pankreatik venlerin çoğu splenik vene olmak üzere, portal vene ve superior mezenterik vene dökülür (20).

2.3 Pankreasın Histolojisi ve Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Ekzokrin pankreas (asinüsler), pankreasın yaklaşık %85'ini oluştururken, endokrin pankreas bezin sadece %2'sini oluşturur. Ekzokrin pankreas bezin büyük bölümünü oluşturur ve endokrin pankreas (Langerhans adacıkları) ekzokrin dokunun içinde dağılmış olarak bulunur. Pankreasda, içine hormonların salgılandığı küçük kapillerlerin çevresinde organize olmuş, her biri yaklaşık 0.3 milimetre çapında 1-2 milyon Langerhans adacığı vardır. Langerhans adacıklarında alfa, beta ve delta olmak üzere üç farklı hücre grubu yer alır. Beta hücreleri tüm hücrelerin yaklaşık %60'ını oluşturur ve insülin salgırlar. Alfa hücreleri ise toplam hücre sayısının yaklaşık %25'ini oluştururlar ve glukagon salgırlar. Toplam hücrelerin %10 kadarını ise delta hücreleri oluşturur ve somatostatin salgırlar (22).

Ekzokrin pankreastaki pankreas asinuslerinden pankreas sindirim enzimleri salgılanırken, asinuslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan bol miktarda sodyumbikarbonat salgılanır. Bu karışım daha sonra, uzun pankreatik kanal içinde akar ve duodenuma dökülür. Ekzokrin pankreastan günlük yaklaşık 1500 ml renksiz, enzimden zengin alkali nitelikte sıvı salınır (22)

Ekzokrin pankreas sekresyonu üç ana besin maddesinin de (karbonhidlar, yağlar ve proteinler) sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Buna ilaveten mideden duodenuma boşalan asit kimusun nötrale edilmesinde rol oynayan bikarbonat iyonunu da bol miktarda içerir. Karbonhidratlar sindiriminde görevli esas pankreatik enzim pankreatik amilazdır. Yağ sindiriminde görevli enzimler ise; pankreatik lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır. Protein sindiriminde görevli en önemli pankreatik enzimler ise; tripsin, kimotripsin ve karboksipolipeptidazdır. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentezlendiklerinde tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz adını alan enzimatik olarak inaktif şekillerinde bulunurlar. Pankreatik enzimler, barsak kanalına salgılandıktan hemen sonra tripsinojenin barsak mukozasından salgılanan enterokinaz ile enzimin aktif hali olan tripsine dönüşmesi ile aktifleşirler. Tripsinin aktifleşmesi proteolitik enzimlerin aktifleşmesi için kilit rol oynar. Çünkü aktif tripsin hem otokatalitik olarak inaktif tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür hem de diğer proteolitik enzimleri aktifleştir (22).

Pankreatik enzimler sentezlendikten sonra pankreatik asinuslerdeki zimojen granüllerin içinde inaktif olarak bulunurlar. Asinüslerde proteolitik enzimleri salgılayan

hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen bir maddeyi de salgırlar. Bu madde tripsinin salgı hücreleri içinde, asinuslerde ve pankreas kanallarında aktivasyonunu önler (22).

2.4 Akut Pankreatit

2.4.1 Tanım ve İnsidans

AP, pankreas etrafındaki çevre dokuyu ve uzak organ sistemlerini de etkileyebilen pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır (1,2,3).

AP, hastaların %80-90'ında kendini sınırlayan özel bir tedavi gerektirmeyen hafif bir hastalık olarak görülürken, vakaların %10-20'sinde lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen klinik olarak şiddetli formda görülür(7).

Klinik tablo; hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüm gibi çok ağır komplikasyonlar içeren tablolara kadar değişebilir. Hastalık çoğunlukla hafif şiddette seyredir. Hafif şiddette seyreden hastalarda, hastalık genelde kendini sınırlar ve destek tedavileri ile iyileşir (8).

AP, dünya genelinde hastaneye yatış gerektiren gastrointestinal sistem hastalıklarının en sık görülenlerindendir. AP'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 13-45/100000'dir (4). AP insidansı, Avrupa'da ve özellikle de İskandinav ülkelerinde alkol kullanımı nedeniyle artmaktadır (5). AP sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 270000 hastane yatışına neden olmakta ve yatarak tedavi masrafları 2,5 milyar doları aşmaktadır (6).

2.4.2 Etiyoloji ve Patogenezi

AP'nin çok çeşitli nedenleri vardır (Tablo 1). Fakat vakaların %80'inde neden, safra taşı veya alkoldür. Çoğu seride AP'nin en sık nedeni safra taşlarıdır (23). AP etiyojisinde safra taşı ve alkolün dışında toksik nedenler (ilaçlar, akrep zehiri), virüsler (kabakulak), metabolik nedenler (hipertrigliseridemi, hiperkalsemi), travma, iatrojenik nedenler ve vaskülitler gibi pek çok neden rol oynamaktadır.

AP'de izlenen histopatolojik değişiklikler, pankreatik dokunun uygunsuz olarak aktive olmuş pankreas enzimleri ile sindirildiğini güçlü bir biçimde işaret etmektedir. Pankreatik enzimlerin, zimogen (inaktif) formlarının aktifleşmesi için enzimatik olarak

parçalanması gerekir; tripsin bu olayda en önemli rolü oynar. Dolayısıyla tripsin aktivasyonu AP’de kritik tetikleyici bir olaydır. Eğer tripsin, proenzim formu olan tripsinojenden uygunsuz olarak üretilirse, hem kendi kendini, hem de pankreas dokusunun sindirilmesine katkısı olan diğer proenzimleri aktive edebilir (örn. fosfolipaz, elastaz). Tripsin ayrıca prekallikreini aktif forma çevirerek, kinin sistemini harekete geçirir ve faktör XII (Hageman faktör) aktivasyon yolu ile pıhtılaşma ve kompleman sistemini aktive eder (24).

Tablo 1: Akut Pankreatit Etiyolojisi

Obstrüktif Nedenler Safrata taşı Periampuller bölge tümörleri Pankreas divizum Periampuller duodenal divertikül Pankreas kanserleri	Enfeksiyonlar Kabakulak Coksakivirus, Adenovirus, EBV, CMV HIV Clonoşiyazis, criptosporium, criptokoküs
Toksik Nedenler Alkol Metanol İlaçlar (tiyazidler, asetaminofen gibi) Akrep zehiri	Diğer Nedenler Kistik fibrozis Hereditör pankreatit Hemokromomatozis Tripsinojen (PRSS1) ve tripsin inhibitör (SPINK1) genlerinde mutasyon
Metabolik Nedenler Hipertrigliseridemi Hiperkalsemi Diyabetes mellitus- Diyabetik ketoasidoz Üremi	ERCP ve postoperatif Travma Vaskülitler İdiyopatik

AP'ye neden olan enzimlerin aktivasyonu başlıca üç yolla olmaktadır: 1) *Pankreas kanalı obstrüksiyonu*: Bir safra taşının kanala sıkışması veya duktal sistemin bir kitle ile dışarıdan basıya uğraması duktal akışı bloke eder, duktal basıncı artırır ve enzimden zengin intersitisyel sıvının birikimine neden olur. Lipaz aktif formda salındığından, lokal yağ nekrozuna neden olabilir. Hasar görmüş olan dokular, periasiner myofibroblastlar ve lökositler proinflamatuvar sitokinler salgırlar. Bunlar lokal inflamasyonu başlatır ve sızıntı yapan bir mikrodamar ağından sıvı çıkışı ile ödeme neden olurlar. Ödem, lokal kan akışını daha da bozarak vasküler yetmezliğe ve asiner hücrelerin iskemik hasarına neden olur. 2) *Primer asiner hücre hasarı*: Bu patojenik mekanizma iskemi, viral enfeksiyonlar (örn. kabakulak), ilaçlar ve pankreasa direkt travma ile oluşan AP'de rol oynar. 3) *Asiner hücrelerde proenzimlerin defektif intraselüler transportu*: Normal asiner hücrelerde, sindirim enzimleri zimogen granüller içerisinde ve hidrolitik enzimler endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra değişik yollarla lizozomlara taşınırlar. Ancak, bazı hayvan modellerinde gösterilen metabolik hasarın oluşumunda, pankreatik proenzimler ve lizozomal hidrolazlar bir araya toplanmış haldedirler. Bu durum, proenzim aktivasyonuna, lizozomal rüptüre ve aktive enzimlerin lokal olarak salınışına neden olur. İnsan AP'sinde ise böyle bir mekanizmanın rolü açık değildir (24).

Alkol kullanımı birçok mekanizma ile AP 'ye neden olabilmektedir. Alkol, ekzokrin pankreas salgısını ve Oddi sfinkterinin (Ampulla Vateri'nin tonusunu düzenleyen kas) kontraksiyonunu geçici olarak artırır. Alkol, asiner hücrelere karşı direkt toksik etkilidir ve asiner hücrelerde oksidatif stresi artırarak membran hasarına yol açar. Son olarak, kronik alkol alımı proteinden zengin pankreas sıvısının artmış sekresyonuna neden olup, protein tıkaçların birikimine ve bunun sonucunda küçük pankreatik duktusların tıkanmasına yol açar (24).

AP'nin başlangıçta lokalize bir hastalık iken, organ yetmezliği ile ciddi bir soruna dönüşmesindeki patofizyolojik mekanizmalar net olmamakla birlikte kontrolsüz ve baskın inflamatuvar yanıtın; doku hipoksisine, intestinal yaralanmaya ve sonuçta intestinal endotelyal geçirgenlikte artışa yol açtığı bilinmektedir. Bakteri ve endotoksinin barsak duvarından translokasyonu, makrofaj ve nötrofil aktivasyonuna, çeşitli sitokinlerin ve proteazların salınmasına, kompleman sisteminin etkinleşmesine yol açar. Neden bazı hastalarda hastalığın, nekrozitan pankreatit ve çoklu organ yetmezliği ile seyrederken bazı hastalarda çok daha hafif formlarda gidişat göstermesi açıklanamamıştır (25).

2.4.3 Klinik Bulgular ve Tanı

AP, tipik olarak persiste bir abdominal ağrı ile prezente olur. Ağrı sıklıkla epigastrik bölge, sağ üst kadranda ve belde lokalize olur. Ağrı nadir de olsa sol üst kadranda hissedilebilir. Karın ağrısı genellikle sırta vuran tarzdadır. Hafif, rahatsızlık vermeyen bir ağrıdan şiddetli, dayanılmaz ve sürekli bir hale kadar değişiklik gösterebilir. Ağrı ani başlangıçlıdır ve 30 dakikada maksimum seviyeye çıkıp birkaç gün sürebilir. Tipik olarak supin pozisyonda durmak ağrıyı daha da kötüleştirir ve hasta rahatlamak için yattığı yerden doğrulup gövdesini fleksiyona getirir ve dizlerini kendine çeker (26).

Bulanti ve kusma yaygın olarak görülür. Gastrointestinal sistem hipomobilitesine ve kimyasal peritonite bağlı gelişen abdominal distansiyon şikayeti ise daha nadir görülür. Sarılık sık görülen bir bulgu olmamasına rağmen ödem gelişmiş pankreasın kompresyon etkisi ile safra yollarında obstrüksiyona neden olduğundan şüphelenmemizi sağlar (27).

Fizik muayene bulguları hastalığın şiddetine bağlıdır. Şiddetli pankreatitte ateş, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir. Karın muayenesinde ileus gelişimi ile ilişkili olarak azalmış ya da tamamiyle kaybolmuş barsak sesleri tespit edilebilir. Cullen bulgusu (periumbrikal alanda ekimoz) ve grey turner bulgusu (karın yan tarafında ekimoz) sık görülmez ve hastalığın geç döneminde ortaya çıkar (27).

Akciğer bulguları vakaların %10-20'sinde bulunurken, şiddetli pankreatiti işaret eder. Pulmoner fonksiyonlardaki bozulma hipoksemiden ARDS'ye kadar değişebilir. Yüzeysel solunum ve takipne diyafram inflamasyonu, plevral efüzyon ve solunumun baskılanması sonucu oluşur (27).

AP tanısı, aşağıdaki üç özellikten ikisinin varlığında konulur (19);

- 1- AP ile uyumlu karın ağrısı (akut başlangıçlı, sıklıkla sırta yayılan, sürekli ve şiddetli bir ağrı.)
- 2- Serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme
- 3- Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT)'de, daha az sıklıkla da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve abdominal ultrasonografide (USG) akut AP'nin karakteristik bulgularının olması.

Amilaz ve lipaz seviyeleri tanısal amaçla en çok kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir ve pankreatik enflamasyon esnasında yükselirler. Ancak yine de yüksek amilaz ve lipaz değerleri, spesifiteleri ve sensitiviteyi yetersiz oldukları için tek başlarına

altın standart değildirler. Serum amilazı AP dışında; akut apandisit, akut kolesistit, tükürük bezi hastalıkları, makroamilazemi (yüksek molekül ağırlıklı amilaz ve immunglobulin kompleksleri) ve jinekolojik hastalıklarda da artabilir (27).

Lipaz AP tanısında amilaza göre daha çok tercih edilir. Normal serum lipaz seviyeleri özellikle rekürren hastalıkta ve tanıyla uyumlu klinik bulgular varlığında pankreatiti dışlamaz. Ayrıca lipaz seviyeleri hastalığın şiddeti ve nasıl sonuçlanacağı (prognoz) konusunda da bilgilendirici değildir (27).

Direk karın grafisi ve akciğer grafisi öncelikle intestinal obstrüksiyonu ve diyafram altı serbest hava varlığını dışlamayı sağlar. AP'de diğer radyolojik bulgular ise lokalize ileus (sentinalloop), hava sıvı seviyeleri veren generalize ileus, kolon cutoff sign, duodenal ansın genişlemesi, tek taraflı ya da bilateral diyafram elevasyonu, plevral veya perikardiyal efüzyondur ancak bu bulgulardan hiç biri AP için spesifik yada sensitif değildir (28).

Abdominal USG ucuz ve noninvaziv olması, yatak başı yapılabilmesi ve hastalığın takibinde kullanılabilmesi ile çok önemli bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle etiolojinin saptanmasında, biliyer sistemin değerlendirilmesinde çok değerlidir. Pankreasta ödem, peripankreatik sıvı, pankreasın sınırlarında düzensizlik, biliyer sistem taşları, psödokist, abse, kalsifikasyonlar ultrasonografi ile görülebilir. Olguların %20-40'ında barsak gazı nedeniyle pankreasın değerlendirilememesi en önemli sınırlayıcı etkindir.

BT'de AP'nin saptanabilmesi hastalığın şiddetine bağlıdır. Hafif pankreatitli hastaların %15-%30'unda abdominal BT normal olarak değerlendirilebilir (29, 30). AP'de BT bulguları; bezde izole, fokal veya diffüz genişlemeden peripankreatik yayılım gösteren pankreatik sıvı koleksiyonu veya şiddetli pankreatik nekroza kadar değişen bir aralıkta olabilir. Pankreas nekrozu hastalığın ilk üç gününde BT' de saptanmayabilir ve çok erken dönemde çekilen BT pankreatitin şiddetin gözden kaçırabilir (7,28).

Endoskopik retrograd kolanjiopancreatografi (ERCP) safra yolları ve pankreatik kanal lezyonu değerlendirilmesinde, tanısal ve teröpatik bir opsiyondur. Ayırıcı tanıya yardımcı olduğu gibi pankreatik duktusun değerlendirilmesinde standart referans olarak alınır. Ayrıca ERCP'nin sfinkterotomi sonrası kanama ve AP'ye sebep olabilmesi gibi ciddi potansiyel dezavantajları vardır. Acil ERCP ve biliyer sfinkterotomi tercihen

başvurudan ilk 24 saat içerisinde, ciddi biliyer pankreatitli, yaygın safra duktus taşı bulunan ve kolanjitli hastalarda endikedir (1).

2.4.4 Tedavi

AP'nin hafif formlarında tedavi destekleyici ve konservatiftir. Tedavinin temel prensipleri; hastanın hemodinamik durumu ve sıvı açığı durumunun yakın monitorizasyonu, uygun sıvı resüsitasyonu, metabolik ve elektrolit imbalansının düzeltilmesi, etkili bir ağrı kontrolü, antiemetik uygulaması ve pankreasın dinlendirilmesi için oral beslenmenin kesilmesidir. Tedavide amacımız ciddi vakaların tanısını erken koymak ve olası komplikasyonları sınırlamak olmalıdır (7).

İntravenöz hidrasyonda çoğunlukla kristalloid solüsyonlar tercih edilir. Kolloid solüsyonlar ise yalnızca belirli limitasyonlar çerçevesinde verilmelidir; hematokrit değeri %25'in altına düştüğü zaman eritrosit süspansiyonu verilirken, albumin replasmanı ise serum albumin değeri 2 mg/dl' nin altına düştüğü durumlarda uygulanır. Eğer böbrek yetmezliği yoksa saatlik idrar çıkışı 0,5 ml/kg'dan fazla olacak şekilde intravenöz hidrasyon uygulanmalıdır (27).

İlk 24 saatte agresif intravenöz sıvı resüstasyonu yapılan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) insidansı daha düşük, yoğun bakıma yatış oranı daha az ve hastanede kalış süresi daha kısadır (31).

AP'li hastalarda sık görülen bulantı ve kusma antiemetiklerle kontrol altına alınmalıdır. Hastaların oral beslenmesi kapatılmalı ve pankreas dinlendirilmelidir. İleus ve önlenemeyen bulantı ve kusmalar dışında nazogastrik sonda endikasyonu yoktur. Ağrı kontrolü için parenteral narkotik ajanlar kullanılır. (7).

AP'li hastalarda hipokalsemi göreceli olarak yaygındır. Fakat düşük serum kalsiyum seviyelerinin en önemli nedeni hipoalbuminemidir. İyonize kalsiyum seviyelerinin düşük olduğu hastalar ve hipokalseminin nöromusküler bulgularının (tetani, chvostek bulgusu, trousseau bulgusu) ortaya çıktığı hastalar dışında hipokalseminin düzeltilmesine ihtiyaç yoktur (7).

AP tedavisinde antibiyotiklerin kullanımı halen tartışmalıdır. Birkaç randomize kontrollü çalışma ve iki metaanaliz profilaktik antibiyotik kullanımının infektif komplikasyonları ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. (27). Fakat çok merkezli, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada da plasebo verilen grup ile siprofloksasin+metronidazol

verilen grup arasında enfekte nekroz, sistemik komplikasyonlar ve mortalite oranları açısından bir fark bulunamamıştır (32). İngiltere'deki klavuzlarda AP'de profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (33).

Hafif AP'li hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı endikasyonu yoktur. Antibiyotik; enfekte pankreatik sıvı koleksiyonu, enfekte pankreas psödokisti, pankreatik apse ve enfekte pankreas nekrozu varlığında verilmelidir (34-36). Antibiyotik seçiminde nekrotik dokuya iyi penetre olan imipenem veya kinolon+metronidazol kombinasyonu seçilmelidir (27).

Özellikle biliyer pankreatit vakalarında ERCP, sfinkteretomi amacıyla kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Sınırlı çalışmalar göstermiştir ki akut biliyer pankreatitte erken ERCP uygulanması komplikasyonları önemli oranda azaltmasına rağmen mortalite üzerine bir etkisi olmamıştır (27).

Spesifik endikasyonlar haricinde ilk iki hafta içinde yapılan erken cerrahi girişimden kaçınılmalıdır, çünkü erken cerrahi müdahale yüksek mortalite ile ilişkilidir. Cerrahi müdahale; hemorajik pankreatit, barsak enfeksiyonu, barsak perforasyonu, abdominal kompartman sendromu gelişenler ile pankreas nekrozu gelişenlerde endikedir (37).

2.4.5 Akut Pankreatitte Prognoz ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

AP kliniğinin değişken özellikler gösterebilmesi nedeniyle; hastalığın klinik şiddetinin, erken dönemde belirlenmesi etkin tedavi yaklaşımını sağlamaktadır. Genelde AP'li hastaların çoğunda klinik hafiftir ve prognoz iyi seyretmektedir (38). Fakat yine de hastaları %20'sinde prognoz kötü seyredebilir, organ yetmezliği ve ölüm görülebilir (39). Hastalık şiddetinin hafif olması durumunda çoğunlukla destek tedavisi yeterli iken, şiddetli formlarda cerrahi müdahale gerekli olabilir. AP atağının şiddetli seyretme riskinin; hastalığın erken döneminde belirlenmesi, uygun tedavi yaklaşımı ve iyi klinik sonuçlanma için önemlidir (38).

Yukarıda sıralanan tüm bu nedenlerden dolayı AP takibinde şiddetli hastalık ve komplikasyon gelişme riski taşıyan hastaların erken tanınması ve buna uygun tedavinin planlanabilmesi için, çoklu kriterler içeren skorelama sistemleri ve bazı serum belirteçleri kullanılmaktadır. Bu skorelama sistemlerinden en çok bilineni 1974 yılında açıklanan Ranson kriterleridir (13). Ayrıca BISAP skoru (yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi),

Modifiye Glasgow (Imrie) skoru, Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru (APACHE II)'da AP'de hastalık şiddetini saptamak için kullanılmaktadır (12).

Ranson ve arkadaşları 1974'te şiddetli pankreatit hastalarının erken dönemde belirlenmesini sağlamak üzere 11 adet prognostik kriter tanımlamışlardır. İlk oluşturulan Ranson kriterleri etiyolojisinde alkol olan pankreatitler için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatitli hastaları da değerlendirebilmek için modifiye edilmiştir (13).

Ranson kriterlerinin safra taşı olan ve olmayan AP'ler için farklı kriterleri vardır. Toplam 11 kriter üzerinden yapılan puanlama 2 kısımda değerlendirilir; hastaneye başvuru anındaki bakılan ilk beş kriter ve 48 saat sonra bakılan altı kriter (tablo 2) (27).

Tablo 2: Ranson Kriterleri

	Safra Taşı Olmayan	Safra taşı olan
Başvuru Anında		
Yaş	>55 (yıl)	>70 (yıl)
Beyaz Küre Sayısı	>16000/mm ³	>18000/mm ³
Kan glukozu	>200mg/dl	>220mg/dl
Laktat Dehidrogenaz	>350IU/L	>400IU/L
Aspartat Aminotransferaz	>250IU/l	>250IU/l
Başvurudan 48 saat sonra		
Hematokrit Düşüşü	>%10	>%10
Kan Üre Nitrojen Artışı	>5 mg/dl	>2 mg/dl
Serum Kalsiyumu	<8 mg/dl	<8 mg/dl
ParsiyelOksijen	<60 mmHg	
Basıncı(Po2)		
Baz Defisiti	>4 mEq/L	>5 mEq/L
Sıvı Sekestrasyonu	> 6L	>4L

Ranson skorunun üçün altında olması hafif pankreatit, 3 ve üzerinde olması ise şiddetli pankreatit lehinedir. 110 çalışmanın metaanalizinde 'kötü bir prognoz belirleyicisi' olduğu bulunmuştur (40). Ranson kriterlerinin ana dezavantajı, skorldamanın tamamlanması için 48 saat geçmesinin gerekmesi ve bu nedenle ilk başvuru sırasında hastalık şiddetinin değerlendirilememesidir (41, 42).

Modifiye Glasgow (Imrie) skorlaması Ranson kriterlerinin modifiye şeklidir. Toplam 8 kriteri vardır yaş > 55 (yıl), beyaz küre sayısı >15000/mm³, parsiyel oksijen basıncı (Po₂) <60 mmHg, serum laktat dehidrogenaz >600IU/L, serum albumini < 3,2 gr/dl, serum kalsiyumu <8 mg/dl, serum glukozu >180mg/dl, kan üre nitrojen >96 mg/dl. Hesaplama müracattan 48 saat sonra ve her bir kriter için bir puan şeklinde yapılır.

Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru (APACHE II), 12 fizyolojik ölçüme ilaveten yaş ve kronik hastalık durumuda hesaplanır. Günlük olarak ve her an hesaplanabilir. Skor < 8 ise mortalite < %4, üstünseyse %11-18'dir. İlk 24 saat için kötü bir prognoz belirleyicisidir (1).

BISAP skoru Wu ve arkadaşları tarafından 18000 hastada retrospektif olarak geliştirilmiştir. Kriterleri; İlk 24 saatte kan üre nitrojen > 25 mg/dl, mental durumda bozulma, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişmesi, yaş >60 yıl ve plevral efüzyon olmasıdır. Her bir kriter bir puan olarak değerlendirilir. Mortalite; toplam skor 0 ise <%1, skor 5 ise %22'dir (44).

Atlanta'da 1992 yılında gerçekleştirilen sempozyumda AP için klinik tabanlı bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Buna göre Ranson Skoru ≥ 3 olanlar, APACHE II Skoru ≥ 8 olanlar, organ yetmezliği gelişenler, lokal veya sistemik komplikasyon gelişenler şiddetli AP olarak sınıflanmıştır (45). Fakat 2012 yılında; 1992 yılında yapılan bu sınıflandırma, Akut Pankreatit Sınıflandırılması Çalışma Grubu tarafından revize edilmiştir. 2012 yılındaki revizyona göre AP'li hastalar 3 gruba ayrılmıştır; hafif AP (organ yetmezliği ve lokal komplikasyon olmayan vakalar), orta şiddetli AP (48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği olması ve/veya inatçı organ yetmezliği olmadan lokal yada sistemik komplikasyon olması) ve şiddetli AP (48 saatten uzun süren inatçı organ yetmezliği olması) (tablo 3). Bu sınıflamaya göre AP, akut intertisiyel ödematöz pankreatit ve akut nekrozitan pankreatit olmak üzere morfolojik olarak ikiye ayrılır. Organ yetmezliği ise Modifiye Marshall skoru 2 ve üzerinde olan hastalar olarak tanımlanır. Geçici (transient) organ yetmezliği 48 saatten kısa süren organ yetmezliği olarak tanımlanırken, inatçı (persistan) organ yetmezliği ise 48 saatten uzun süren organ yetmezliği olarak tanımlanır. Lokal komplikasyonlar akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreatik psoudokist, akut nekrotik koleksiyon, sınırlandırılmış nekroz (walled-off nekroz) , gastrik boşalma disfonksiyonu, splenik-portal venöz tromboz ve kolonik nekroz şeklinde tanımlanmıştır. Sistemik komplikasyonlar ise önceden var olan komorbid hastalığın

alevlenmesi olarak tanımlanır (Örneğin koroner arter hastalığının veya kronik akciğer hastalığının akut pankreatit tarafından presipite edilmesi sistemik komplikasyon olarak tanımlanır.) (19)

Tablo 3:Revize Atlanta Sınıflandırması 2012

Hafif Akut Pankreatit • Organ yetmezliği olmaması • Lokal veya sistemik komplikasyon olmaması
Orta Şiddetli Akut Pankreatit • 48 Saatten kısa süreli geçici organ yetmezliği* olması ve/veya • Lokal yada sistemik komplikasyon olması (inatçı organ yetmezliği olmadan)
Şiddetli Akut Pankreatit • 48 saatten uzun süren inatçı organ yetmezliği olması* (tek organ yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği) *Organ yetmezliği Modifiye Marshall skoruyla tanımlanır

Tablo 4: Organ Disfonksiyonu için Modifiye Marshall Skorlaması

Organ sistemi	Skor				
	0	1	2	3	4
Kardiyovasküler Sistem(sistolik kan basıncı, mmHg)*	>90	<90,sıvı replasmanına cevap var	<90,sıvı replasmanına cevap yok	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2
Renal (serum kreatinini, mg/dl)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Solunum Sistemi(Po2/Fio2)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101

Skor iki ve üzerindeyse organ yetmezliğini tanımlar. Po2:parsiyel oksijen basıncı, Fio2:inspire edilen havadaki fraksiyone oksijen.* inotropik destek olmadan.

CTSI'da (Tomografi şiddet indeksi) görüntüleme yöntemleriyle yapılan hem hastalığın şiddetinin belirlendiği hem de mortalite ve komplikasyon tahmini yapılabilen radyolojik bir skorlamadır. Bu skorlama sisteminde pankreas, peripankreatik çevre doku, batin içi sıvı ve pankreatik nekroz değerlendirilir. Maksimum skor 10'dur. Skor arttıkça mortalite ve morbidite artar (Tablo 5) (46).

AP'nin prognozunun belirlenmesinde bazı biyokimyasal parametrelerde kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi güvenilir bir parametre olan CRP'dir (47). CRP, AP başlangıcından 48 saat sonra en üst düzeye ulaşan ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren bir inflamatuvar belirteçtir. Yüzelli mg/mL ya da daha yüksek CRP değerleri şiddetli pankreatit olarak tanımlanır. Hastalığın ilk 48 saatinde sensitivitesinin düşük olması en önemli dezavantajdır. (48). AP'nin prognozunu belirlenmesinde kullanılan diğer bir parametrede serum prokalsitonin düzeyidir. AP'nin seyrinde 2. ile 4. günlerde prokalsitonin seviyeleri tepe noktaya yükselmekte olup, 3. ve 4. gün bakılan 1,5 ng/ml seviyesinin üstündeki prokalsitonin seviyeleri enfekte pankreatik nekrozla ve 3,8 ng/ml

seviyesinin üzerindeki prokalsitonin seviyeleri ise yüksek mortaliteyle doğru orantılı bulunmuştur (49).

Tablo 5: Akut Pankreatit İçin Tomografi Şiddet İndeksi

Akut Pankreatitin Derecesi		Pankreatik Nekrozun Derecesi	
	Skor		Skor
Normal pankreas	0	Nekroz yok	0
Pankreatik genişleme	1	< %33 pankreatik nekroz	2
Pankreas ve peripankreatik yağ dokusunu içeren inflamasyon	2	%33-%50 pankreatik nekroz	4
Tek sıvı koleksiyonu veya flegmon	3	> %50 pankreatik nekroz	6
İki ve daha fazla sıvı koleksiyonu veya flegmon	4		
Değerlendirme pankreatit derecesi skoru ile nekroz derecesi skoru toplanarak yapılır. Minimum skor 0 ve maksimum skor 10'dur.			
Şiddet indeksi	Mortalite(%)	Komplikasyonlar(%)	
0-10	0	0	
2-3	3	8	
4-6	6	35	
7-10	17	92	

Kan laktat seviyesi, arteriyel kan gazı örneğinde hızlı bir şekilde ölçülen aynı zamanda kolay uygulanan bir tetkik olup, doku oksijen ihtiyacının şiddetini gösteren bir belirteçtir ve kan basıncı normal sınırlarda olduğunda bile doku hipoperfüzyonunu yansıtır (50). Ayrıca kan laktat konsantrasyonu, sepsis gibi ciddi durumlarda hemodinamik bozukluk meydana gelmeden önce yükselir ve komplikasyon gelişebilme riski olan hastaların tanımlanmasında ve belirlenmesinde iyi bir prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir (51). Daha önce AP'li hastalarda yapılan bir çalışma, kan CPK ve laktat

konsantrasyonlarının şiddetli pankreatitin oldukça önemli bir göstergesi olduğunu bildirilmiştir (52).

2.5 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) :

Nötrofil-lenfosit oranı, periferik kandaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen orandır. Güncel literatüre göre NLO, hem akut inflamatuvar cevabı gösteren nötrofil sayısının yüksekliği, hem de genel sağlık durumundaki kötülüğü ve fizyolojik stresi yansıtan lenfosit sayısının düşüklüğünün olumsuz etkilerini aynı anda bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (53, 54).

Periferik kandaki nötrofil sayısı ile lenfosit sayısı arasındaki oran (NLO), total beyaz küre sayısı ile karşılaştırıldığında daha iyi bir prognostik göstergedir. NLO basit, ucuz ve hızlı bir şekilde kullanılabilen bir parametredir. NLO acil servisteki kritik hastalarda prognozu belirlemek için kullanılabilir. Çünkü hızlı bir şekilde elde edilebilen NLO, kritik (altın) saatlerdeki hastalarda gerekli müdahalelerin gerçekleştirilmesi için bilgi sağlayabilir (55).

NLO'daki artış; tüm hepatoselüler kanserlerde, kanser rekürrenslerinin ve hepatik rezeksiyon sonrası uzun dönem yaşam beklentisinin tahmin edilmesini sağlar (56).

Nötrofiller; inflamatuvar sitokin kaskadını (IL-6, IL-8, ve TNF- α) , proteolitik enzimleri (myeloperoksidaz, elastaz, kollojenaz, ve β -glukuronidaz) ve serbest oksijen radikallerini provake ederek, enflamasyonu ve doku yıkımını uyarırlar (57). Bu inflamatuvar mediatörlerin, AP'de meydana gelen sistemik inflamatuvar cevap üzerinde önemli bir rolü olduğu görülmüştür (58). Nötrofil sayısının artması şiddetli AP göstergeleri olan SIRS ve çoklu organ yetmezliği sendromu tablolarının gelişimine delalet eder (59). Nötrofil-lenfosit oranında artmanın, benign ve malign durumlarda kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (59). Daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere, acil başvurular ve yoğun bakım hastalarında ısrarcı lenfopeni; progressif inflamasyon, bakteriyemi veya sepsisin bağımsız bir göstergesidir (60, 61). Ayrıca yapılan çalışmalar, düşük periferik lenfosit sayısı ile akut pankreatitli olguların şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (62, 63, 64).

AP tanısıyla hastaneye yatırılan hastalardan mortalite gelişenlerde NLO'nın, mortalite gelişmeyen AP'li hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (65).

Ayrıca AP tanısıyla takip edilen hastalarda, NLO yükseldikçe yoğun bakım ünitesinde yatış oranının ve hastanede kalma süresinin uzadığı tespit edilmiştir (66).

NLO'nun AP dışında da çeşitli abdominal hastalıklarla ilişkisi olduğu saptanmıştır. 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada akut apandisit tanısında NLO'nun faydalı bir parametre olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada akut apandisit tanısıyla ameliyata alınıp apendektomi yapılan hastalardan; histopatolojik inceleme sonucunda da akut apandisit tanısı konulan hastaların NLO'ları, patoloji sonucu normal appendiks gelenlere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada komplike apandisitli (perfore ve gangrenöz) hastalarda NLO, komplike olmayan basit apandisitli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (67)

Akut batın nedenlerinden akut kolesistitte de yüksek NLO'nun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastalarda; başvuru sırasındaki NLO'nun 3'ten yüksek olması, şiddetli kolesistit (kolesistite bağlı ikincil değişikliklerin meydana gelmesi; kanama, gangren, amfizem, perforasyon gibi), ameliyat süresinin uzaması ve uzun hastanede yatış süresiyle ilişkilidir. NLO'nun 3'ten düşük olması ise basit kolesistit, kısa ameliyat süresi ve kısa hastanede yatış süresiyle ilişkilidir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne, ardışık olarak 2014 Haziran-2015 Ocak tarihleri arasında başvuran ve AP tanısı konulan hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar etiyolojilerine bakılmaksızın çalışmaya alındı. Kliniğe kabulün ardından, hastalara çalışmayla ilgili bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21/05/2014 tarih ve 2014/74 sayılı kararla etik kurul onayı alınmış olup çalışma “ Helsinki İyi Klinik Uygulamalar Deklarasyonu “ na uygun olacak şekilde yürütülmüştür.

Acil servise başvuran AP'li olguların demografik özellikleri, etiyolojik nedenleri, başvuru ve 48. saatteki laboratuvar değerleri, abdominal USG ve abdominal bilgisayarlı tomografi raporları gibi bilgiler elde edilerek önceden hazırlanmış standart çalışma formlarına kaydedildi (Ek-1).

AP tanısı aşağıdaki 3 özellikten ikisinin bulunması durumuna dayandırılmıştır (19);

- 1- AP ile uyumlu karın ağrısı (akut başlangıçlı, sıklıkla sırta yayılan, sürekli ve şiddetli bir ağrı.).
- 2- Serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme.
- 3- Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi'de (BT), daha az sıklıkla da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve abdominal ultrasonografide (USG) AP'nin karakteristik bulgularının olması.

AP olguları, Revize Atlanta Sınıflamasına göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli akut pankreatit olarak olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların tamamı için Revize Atlanta Skoru oluşturuldu. Revize Atlanta sınıflamasına göre hafif AP olan hastalara 1 puan, orta şiddetli AP olan hastalara 2 puan ve şiddetli AP olan hastalara ise 3 puan verildi. Hastaların başvuru ve 48. saatteki Ranson skorları, CTSI skorları hesaplanıp çalışma formlarına kaydedildi. Ranson skoru, hem başvuru hem de 48. saat için ≤ 2 olanlar hafif, ≥ 3 olgular ise şiddetli AP olmak üzere toplam 4 tane grup oluşturuldu. Hastalar CTSI skoru 0-1, 2-3 ve 4-6 olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar; lokal komplikasyon meydana gelen

ve gelmeyen, sistemik komplikasyon meydana gelen ve gelmeyen, cerrahi tedavi yapılan ve yapılmayan şeklinde de gruplara ayrıldı.

Başvuru sırasındaki ve 48. saatteki; nötrofil-lenfosit oranı, prokalsitonin, laktat ve CRP düzeyleri Atlanta Sınıflaması, başvuru ve 48. saat Ranson skoru ve CTSI skorlarına göre oluşturulan gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hastanemizdeki bazı laboratuvar parametrelerinin normal aralıkları; laktat (arteriyel kan gazında) (0,5-1,5 mmol/L), CRP (0-5 mg/L), prokalsitonin (0,01-0,25 ng/ml), WBC (4,4-11,3 $\times 10^3/\mu\text{L}$), nötrofil sayısı (1,3-6,7 $\times 10^3/\mu\text{L}$), lenfosit sayısı (0,9-3,2 $\times 10^3/\mu\text{L}$)’dir. Referans aralığının üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmiştir.

Hastaların hastanede yatış süreleri, yoğun bakım ihtiyaçları, cerrahi tedavi ihtiyaçları ve gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastalar hastaneden taburcu olduktan 1 ay sonra lokal komplikasyonlar için; abdominal USG ile, klinik olarak gerek görülen hastalar ise ek olarak abdominal bilgisayarlı tomografi taraması ile değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1-18 yaş üstü tüm AP tanısı alan hastalar
- 2- Çalışma için yazılı onam veren hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1- 18 yaşından küçük hastalar,
- 2- Şikayetlerinin başlangıcının üstünden 48 saatten daha fazla geçen hastalar,
- 3- Gebeler
- 4- Hemoproliferatif hastalığı olanlar
- 5- Kemoterapi alan hastalar (son bir ay içinde)
- 6- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- 7- Steroid yada antibiyotik kullanan hastalar
- 8- Son bir ay içerisinde kan transfüzyonu alan hastalar
- 9- Diğer organ sistemlerine ait enfeksiyon bulgusu olan hastalar
- 10- Çalışma için yazılı onam vermeyen hastalar

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows işletim sisteminde SPSS v.15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastalara ait verilerin normal dağılıp dağılmadığı hem görsel (histogram ve olasılık grafileri) hem de analitik (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) yöntemler ile belirlendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Kategorik veriler Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Hastaların hastaneye kabuldeki Ranson ve 48. saatteki Ranson skorları, CTSI skorları ve Revize Atlanta skorları hesaplandı. Hastaların CTSI risk skorlarına göre yapılan gruplandırmada; hesaplanan CTSI skorlarına göre 3 risk grubu belirlendi. Bu gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

Revize Atlanta ve Ranson risk sınıflamalarında da üçerli gruplar oluşturuldu. Şiddetli risk gruplarındaki hasta sayısı beşin altında olduğundan orta şiddetli risk grubuna dahil edildi. Bu gruplar arasındaki karşılaştırmalar; numerik verilerde Mann-Whitney U testi, kategorik verilerde Ki-kare veya Fisher testi ile yapıldı.

NLO değerleri %25'lik dilimlere ayrılarak 4 grup oluşturuldu. Bu gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi kullanılarak araştırıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak yapıldı.

Başvuru sırasındaki ve 48. saatteki NLO'nun sistemik komplikasyon gelişimini tahmin etmedeki kullanılabilirliği Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile yapıldı. Kestrim değeri Youden j indeksi ile hesaplandı. p değeri %95 güven aralığında <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2014 Haziran ayı ve 2015 Ocak ayı arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran, AP tanısı konulan 18 yaş üstü, 60'ı (%60) kadın, 40'ı (%40) erkek toplam 100 hasta dahil edildi. En genç hasta 19 yaşında iken, en yaşlı hasta 92 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması $58,55 \pm 18,42$ 'ydi. Hastaların 51'i (%51) pankreatit için tipik karın ağrısıyla başvururken, 47'si (%47) nonspesifik karın ağrısıyla, 2'si (%2) ise genel durumlarında bozulma ile başvurdu. Hastaların 60'ında (%60) etiyojide safra taşı varken 40 (%40) hastada etiyojide başka nedenler vardı. Hastaların demografik özellikleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Akut Pankreatitli Hastalarda Demografik Bulgular

Yaş, yıl, ortalama $\pm$ SD	58,55 $\pm$ 18,42
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	40 (%40)
Kadın	60 (%60)
Etiyoloji, n (%)	
Safra taşı	61 (%61)
Kitle/tümör	3 (%3)
İlaç	8 (%8)
Metanol	1 (%1)
Diğer sebebler	27 (%27)
Şikayet, n (%)	
Tipik epigastrik ağrı	51 (%51)
Nonspesifik karın ağrısı	47 (%47)
Diğer	2 (%2)
Yatış gün sayısı, median (IQR)	4 (3)
Ranson başvuru skoru, median (IQR)	1 (1)
Ranson 48.saat skoru, median (IQR)	2 (2)
CTSI skoru	1 (2)

Acil serviste AP tanısı konulan hastaların başvuru anındaki ve başvurudan 48 saat sonraki laboratuvar değerleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Akut Pankreatitli Hastaların Başvuru ve 48. Saat Laboratuvar Değerleri

	Başvuru	48. Saat
Amilaz, IU/L, median(IQR)	1521 (1547,75)	176,5 (300,25)
Prokalsitonin, ng/ml, median(IQR)	0,12 (0,45)	0,1 (0,72)
BUN, mg/dl, median(IQR)	14 (7,0)	12,3 (6,15)
Glukoz, mg/dl, median(IQR)	118,50 (53,75)	
Glukoz, mg/dl, ortalama±SD		103,54±41,10
Potasyum, mEq/L, ortalama±SD	4,33±0,48	4,16±0,50
ALT, IU/L, median(IQR)	116 (189,25)	75,5 (103,25)
GGT, IU/L, median(IQR)	209,5 (314,25)	155 (230,25)
LDH, IU/L, median(IQR)	388,5 (156,25)	240 (129)
Lipaz, IU/L, median(IQR)	3081,5 (3348,25)	159 (483,75)
CRP, mg/L, median(IQR)	9,05 (19,02)	54,50 (112,20)
Kreatinin, mg/dl, median(IQR)	0,86 (0,28)	0,81 (0,27)
Sodyum, mEq/L, ortalama±SD	136,36±3,23	137,26±2,74
Kalsiyum, mg/dl, ortalama±SD	9,08±0,49	8,69±0,50
AST, IU/L, median(IQR)	152,5 (192,25)	46,5 (64)
ALP, IU/L, median(IQR)	136,5 (144,25)	104 (85,75)
Total Bilirubin, mg/dl, median(IQR)	1,45 (2,00)	0,9 (1,30)
WBC, x10 ³ /μL, median(IQR)	10,55 (7,23)	8,27 (5,30)
Hgb, gr/dl, ortalama±SD	13,85±1,94	12,67±1,76
Hct, %, ortalama±SD	41,31±5,10	37,92±5
NLO, median(IQR)	6,03 (6,61)	3,03 (4,36)
pH, ortalama±SD	7,40±0,07	7,37±0,30
pO ₂ , mmHg, ortalama±SD	74,83±8,97	77,43±8,98
pCO ₂ , mmHg, ortalama±SD	36,94±6,67	37,86±4,26
HCO ₃ , mmol/L, ortalama±SD	22,96±3,61	23,26±2,71
Satürasyon, %, median(IQR)	96 (17,00)	96 (4)
Laktat, mmol/L, median(IQR)	1,47 (0,90)	0,90 (0,52)

Ranson başvuru ölçütlerine göre 82 (%82) hastada <3 puanla hafif pankreatit, 18 (%18) hastada ≥ 3 puanla şiddetli pankreatit vardı. Ranson 48. saat ölçütlerine göre hastaların 67'sinde (%67) <3 puanla hafif, 33'ünde(%33) ≥ 3 puanla şiddetli pankreatit saptandı. Revize Atlanta Sınıflamasına göre 81 (%81) hastada hafif AP, 16 (%16) hastada orta şiddetli AP, 3 (%3) hastada ise şiddetli AP vardı. Hastaların 10'unda(%10) lokal komplikasyon gelişirken (hastaların 1 tanesinde pankreatik nekroz, 2'sinde pankreatik psödokist, 6'sında pankreatik assit, 1'inde ise pankreatik nekroz+pankreatik apse+psödokist+asit+splenik ven trombozu gelişti) , 16 (%16) hastada ise sistemik komplikasyon gelişti (tablo8). Hastaların 5'inde (%5) yoğun bakım ihtiyacı olurken, 4 (%4) hastada mekanik ventilatör ihtiyacı oldu. 97 (%97) hasta şifa ile taburcu oldu, 3 (%3) hasta ise çoklu organ yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetti.

Tablo 8: Hastalarda Gelişen Sistemik ve Lokal Komplikasyonlar

Sistemik komplikasyonlar	Çokluorgan yetmezliği	Renal yetmezlik	Metabolik asidoz	Plevral effüzyon	Hipokalsemi	ARDS
Hastalar(n=16, %16)	3 (%3)	7 (%7)	4 (%4)	7 (%7)	4 (%4)	2(%2)
Lokal komplikasyonlar	Pankreatik nekroz	Pankreatik psödokist	İntraabdominal abse	Pankreatik assit	Splenik ven trombozu	
Hastalar(n=10, %10)	2 (%2)	3 (%3)	1 (%1)	7 (%7)	1 (%1)	

Bazı hastalarda birden çok sistemik ve lokal komplikasyon gelişmiştir.

Hastaların tamamına başvuru sırasında batın USG ve kontrastlı abdomen BT ile görüntüleme yapılmış olup, bu görüntülemelerde elde edilen bulgular Tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların USG ve BT Bulguları

USG Bulguları	Hastalar(n=100)	BT Bulguları	Hastalar(n=100)
Kolelitiazis	28	Normal pankreas	44
Kolelitiazis+Pankreasta ödem	8	Pankreatik genişleme	8
Pankreasta ödem	8	Pankreas ve etrafında inflamasyon	30
Kolesistit	4	Tek sıvı koleksiyonu veya flegmon	11
Kolelitiazis+Kolesistit	20	≥ 2 sıvı koleksiyonu veya flegmon	7
Normal	32	Pankreatik nekroz	1

Hastaların 53'ü (%53) CTSI skoru grup 1'de, 39'u (%39) CTSI skoru grup 2'de, 8'i (%8) ise CTSI skoru grup 3'te yer almaktaydı. 71 (%71) hastaya sadece medikal tedavi uygulanırken, 29 (%29) hastaya ek olarak cerrahi girişim yapılmıştır.

Hastalar Ranson başvuru skorlarına göre hafif ve şiddetli pankreatit olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında yaş ($p=0,000$), prokalsitonin ($p=0,002$), NLO ($p=0,000$), glukoz ($p=0,000$), LDH ($p=0,000$), AST ($p=0,000$) ve sistemik komplikasyon olup olmaması açısından ($p=0,027$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Bu iki grup arasında cinsiyet ($p=0,915$), etiyoloji ($p=0,601$), CRP ($p=0,346$), laktat ($p=0,060$), WBC ($p=0,258$), cerrahi girişim yapıp yapılmaması ($p=0,307$) ve lokal komplikasyon olup olmaması açısından ($p=0,572$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10: Ranson Başvuru Grubunda Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikler

	Ranson Başvuru Skoru		P
	0-2 (Hafif)(n=82)	≥3 (Şiddetli)(n=18)	
Yaş, yıl	53 (24,50)	74,50 (22,50)	0,000
Cinsiyet, n(%)			0,915
Erkek	33 (%40,2)	7 (%38,9)	
Kadın	49 (%59,8)	11 (%61,1)	
Etyoloji, n(%)			0,601
Safra taşı	51 (%62,2)	10 (%55,6)	
Diğer nedenler	31 (%37,8)	8 (%44,4)	
Prokalsitonin, ng/ml	0,10 (0,19)	0,53 (1,27)	0,002
CRP, mg/L	8,85 (19,48)	14 (24,65)	0,346
Laktat, mmol/L	1,40 (0,80)	1,85 (1,29)	0,060
NLO	5,02 (5,53)	12,45 (13,47)	0,000
WBC, x10 ³ / µL	10,30 (6,42)	13,20 (7,50)	0,258
Glukoz, mg/dl	113 (39,75)	189,50 (136,25)	0,000
LDH, IU/L	346 (135)	482 (480,75)	0,000
AST, IU/L	140(161)	407,50 (366,25)	0,000
Lokal Komplikasyon, n(%)			0,572
Var	8 (%9,8)	2 (%11,1)	
Yok	74 (%90,2)	16 (%88,9)	
Sistemik Komplikasyon,n(%)			0,027
Var	10 (%12,2)	6 (%33,3)	
Yok	72 (%87,8)	12 (%66,7)	
Cerrahi Girişim, n(%)			0,307
Yapılan	22 (%26,8)	7 (%38,9)	
Yapılmayan	60 (%73,2)	11 (%61,1)	

Parametreler median (IQR) olarak ifade edilmiştir.

CTSI skorlarına göre yapılan 3 grup; demografik özellikler, başvuru anındaki labaratuvar değerleri, cerrahi tedavi, lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.(Tablo 11)

Tablo 11: CTSI Skoru Gruplarında Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikler

	CTSI Skoru			P
	0-1 (n=53)	2-3 (n=39)	4-6 (n=8)	
Yaş, yıl	60 (32)	56 (23)	65,50 (47)	0,271
Cinsiyet, n (%)				0,086
Erkek	18 (%34)	16 (%41)	6 (%75)	
Kadın	35 (%66)	23 (%59)	2 (%25)	
Etyoloji, n (%)				0,617
Safra taşı	30 (%56,6)	26 (%66,7)	5 (%62,5)	
Diğer nedenler	23 (%43,4)	13 (%33,3)	3 (%37,5)	
Prokalsitonin, ng/ml	0,09 (0,16) ^b	0,14 (0,55)	0,68 (1,66)	0,008
Kreatinin, mg/dl	0,86 (0,27) ^b	0,81 (0,27) ^c	1,06 (0,53)	0,017
Total Bilirubin, mg/dl	1 (1,70)	1,8 (2,3)	2,9 (5,25)	0,025
WBC, x10 ³ / µL	9,4 (4,55) ^{a,b}	11,75 (6,24)	16,21 (10,27)	0,006
Hgb, gr/dl	13,6 (2,1) ^b	14,1 (2,5) ^c	15,65 (2,73)	0,032
Hct, %	40,4 (6,5) ^b	41 (6) ^c	47,5 (7,68)	0,013
NLO	4,8 (5,48) ^b	6,7 (8,77) ^c	20,75 (17,25)	0,001
Laktat, mmol/L	1,4 (0,85)	1,65 (0,72)	2,85 (5,82)	0,137
CRP, mg/L	7,20 (16,53)	10,20 (20,40)	25,35 (129,92)	0,056
Yatış gün sayısı	4 (2)	5 (3)	5,5 (6)	0,141
Lokal Komplikasyon, n (%)				0,000
Var	0 (%0)	2 (%5,1)	8 (%100)	
Yok	53 (%100)	37 (%94,9)	0 (%0)	
Sistemik Komplikasyon, n (%)				0,000
Var	4 (%7,5)	7 (%17,9)	5 (%62,5)	
Yok	49 (%92,5)	32 (82,1)	3 (%37,5)	
Cerrahi tedavi, n (%)				0,562
Evet	13 (%24,5)	13 (%33,3)	3 (%37,5)	
Hayır	40 (%75,5)	26 (%66,7)	5 (562,5)	

Parametreler median(IQR) olarak ifade edilmiştir.

^a CTSI skoru 0-1 grubu ile 2-3 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05)

^b CTSI skoru 0-1 grubu ile 4-6 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05)

^c CTSI skoru 2-3 grubu ile 4-6 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05)

Revize Atlanta Sınıflamasına göre 81 (%81) hastada hafif AP, 19 (%19) hastada ise orta şiddetli ve şiddetli AP vardı. Bu iki grup demografik özellikler, başvuru anındaki

laboratuvar değerleri, cerrahi tedavi, lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı (Tablo 12).

Tablo 12:Revize Atlanta Sınıflamasına Göre Demografik, Laboratuvar ve Klinik zellikler

	Revize Atlanta Sınıflaması		P
	Hafif AP (n=81)	Orta şiddetli+şiddetli AP (n=19)	
Cinsiyet, n(%)			0,022
Erkek	28 (%34,6)	12 (%63,2)	
Kadın	53 (%65,4)	7 (%36,8)	
Etyoloji, n(%)			0,46
Safra taşı	48 (%59,3)	13 (%68,4)	
Diğer nedenler	33 (%40,7)	6 (%31,6)	
Prokalsitonin, ng/ml	0,10 (0,17)	0,52 (1,28)	0,000
Prokalsitonin48, ng/ml	0,06 (0,18)	1,07 (5,04)	0,000
CRP, mg/L	7,8 (14,90)	32 (101,60)	0,001
CRP48, mg/L	28 (74,29)	170 (73)	0,000
Laktat, mmol/L	1,4 (0,73)	2,0 (3,31)	0,002
Laktat48, mmol/L	0,80 (0,50)	1,5 (1,01)	0,000
NLO	5,01 (5,10)	16 (13,81)	0,000
NLO48	2,42 (2)	12 (7,24)	0,000
WBC, x10 ³ / μL	10 (4,60)	16,10 (8,30)	0,000
WBC48, x10 ³ / μL	7,98(2,90)	15,10(8,81)	0,000
BUN, mg/dl	13 (6,15)	20,7 (9)	0,000
BUN48, mg/dl	11,6 (5,50)	22 (17)	0,000
Amilaz, IU/L	1459 (1516)	1865 (1295)	0,255
Yatış gün sayısı	4 (2)	9 (6)	0,000
Lokal Komplikasyon, n(%)			0,000
Var	0 (%0)	10 (%52,6)	
Yok	81 (%100)	9 (%47,4)	
Sistemik Komplikasyon, n(%)			0,000
Var	0 (%0)	15 (%78,9)	
Yok	81 (%100)	4 (%21,1)	
Cerrahi tedavi, n(%)			0,162
Evet	21 (%25,9)	8 (%42,1)	
Hayır	60 (%74,1)	11 (%57,9)	

Parametreler median (IQR) olarak ifade edilmiştir. Yanında 48 yazan parametreler, 48. saatte ölçülen değerlerdir. AP, akut pankreatit.

Hastalar Ranson 48. saat skorlarına göre hafif (<3 puan) ve şiddetli (≥ 3 puan) pankreatit olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında yaş ($p=0,000$), yatış gün sayısı ($p=0,000$), prokalsitonin ($p=0,000$), CRP ($p=0,006$), NL oranı ($p=0,000$), laktat ($p=0,002$), AST ($p=0,000$), LDH ($p=0,000$), ALT ($p=0,000$), GGT ($p=0,023$), glukoz ($p=0,000$), ve BUN ($p=0,012$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Bu iki grup arasında başvuru WBC ($p=0,278$), başvuru amilaz ($p=0,083$) ve başvuru lipaz ($p=0,226$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). (tablo 13)

Tablo 13: Ranson 48.saat gruplarında demografik ve laboratuvar özellikleri

	Ranson 48.saat Skoru		P
	<3 (Hafif) (n=67)	≥ 3 (Şiddetli) (n=33)	
Yaş, yıl	53,58 $\pm$ 17,44	68,63 $\pm$ 16,30	0,000
Prokalsitonin, ng/ml	0,08 (0,12)	0,48 (1,25)	0,000
Prokalsitonin48, ng/ml	0,06 (0,15)	0,45 (2,88)	0,000
CRP, mg/L	7,80 (15,55)	14 (35,15)	0,006
CRP48, mg/L	36 (88)	102 (148)	0,002
NLO	4,56 (4,74)	9,60 (13,68)	0,000
NLO48	2,4 (3)	4,6 (8,67)	0,001
WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$	10,30 (4,40)	13 (7,95)	0,278
WBC48, $\times 10^3/\mu\text{L}$	7,98 (4,10)	9,66 (8,20)	0,019
Laktat, mmol/L	1,40 (0,70)	1,86 (1,50)	0,002
Laktat48, mmol/L	0,80 (0,50)	1,15 (0,92)	0,003
AST, IU/L	128 (140)	305 (359)	0,000
LDH, IU/L	329 (120)	464 (393,50)	0,000
ALT, IU/L	82 (158)	208 (289,50)	0,000
GGT, IU/L	183 (281)	277 (311)	0,023
Glukoz, mg/dl	111 (37)	158 (91)	0,000
BUN, mg/dl,	13 (5,80)	17 (8,05)	0,012
BUN48, mg/dl	11,60 (5)	15 (11,50)	0,004
Amilaz, IU/L	1453 (1441)	1687 (1501,50)	0,083
Amilaz48, IU/L	165 (204)	312 (526)	0,009
Lipaz, IU/L	2923 (3604)	3511 (3139)	0,226
Lipaz48, IU/L	130 (295)	288 (852)	0,028

Parametreler median (IQR) ve ortalama±SD olarak ifade edilmiştir. Yanında 48 yazan parametreler, 48. saatte ölçülen değerlerdir.

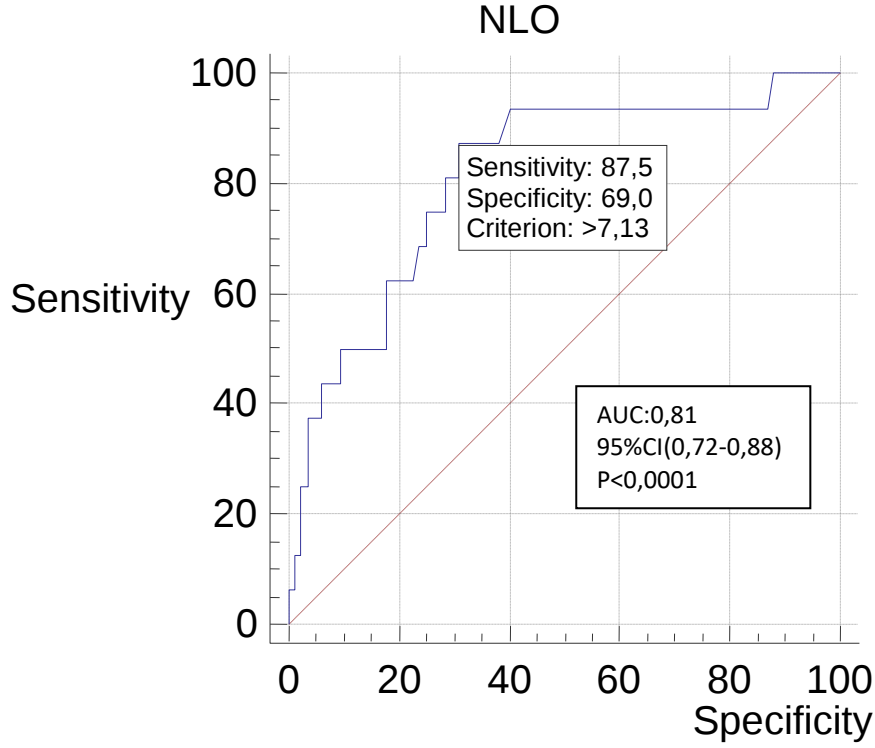
Hastaların tamamı için Revize Atlanta Skoru oluşturuldu. Revize Atlanta skoru, Ranson başvuru skoru, Ranson 48. saat skoru, CTSI skoru ve yatış gün sayısı ile yaş, başvuruda ve 48. saatte alınan laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon tablo 14'te verilmiştir. Hastaların CTSI skoru ile hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ama zayıf bir korelasyon saptadık ($p=0,016$, $r=0,241$). Ayrıca hastaların CTSI skorları ile amilaz ve lipaz değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14: AP şiddet skorları ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon değerleri

	Ranson Başvuru Skoru	Ranson 48. Saat Skoru	Revize Atlanta Skoru	CTSI Skoru	Yatış Gün Sayısı
Yaş	$r=0,480$ $p=0,000$	$r=0,500$ $p=0,000$	$r=0,264$ $p=0,008$	$r= -0,096$ $p=0,342$	$r=0,274$ $p=0,006$
CRP	$r=0,125$ $p=0,214$	$r=0,287$ $p=0,004$	$r=0,344$ $p=0,000$	$r=0,266$ $p=0,007$	$r=0,213$ $p=0,034$
CRP48	$r=0,287$ $p=0,004$	$r=0,452$ $p=0,000$	$r=0,546$ $p=0,000$	$r=0,450$ $p=0,000$	$r=0,454$ $p=0,000$
NLO	$r=0,511$ $p=0,000$	$r=0,551$ $p=0,000$	$r=0,451$ $p=0,000$	$r=0,369$ $p=0,000$	$r=0,495$ $p=0,000$
NLO48	$r=0,322$ $p=0,001$	$r=0,470$ $p=0,000$	$r=0,637$ $p=0,000$	$r=0,439$ $p=0,000$	$r=0,491$ $p=0,000$
Prokalsitoin	$r=0,448$ $p=0,000$	$r=0,520$ $p=0,000$	$r=0,407$ $p=0,000$	$r=0,369$ $p=0,000$	$r=0,408$ $p=0,000$
Prokalsitonin48	$r=0,445$ $p=0,000$	$r=0,547$ $p=0,000$	$r=0,503$ $p=0,000$	$r=0,344$ $p=0,000$	$r=0,440$ $p=0,000$
Laktat	$r=0,318$ $p=0,001$	$r=0,364$ $p=0,000$	$r=0,320$ $p=0,001$	$r=0,206$ $p=0,040$	$r=0,320$ $p=0,001$
Laktat48	$r=0,283$ $p=0,004$	$r=0,433$ $p=0,000$	$r=0,520$ $p=0,000$	$r=0,236$ $p=0,018$	$r=0,413$ $p=0,000$

r: korelasyon katsayısı

NLO'nun AP'li hastalarda sistemik komplikasyon gelişmesini tahmin etmedeki performans karakteristikleri hesaplandı (tablo15). Sistemik komplikasyon için ROC eğrisi kullanılarak elde edilen cut-off değeri $> 7,13$ idi.(Sensitivite:87,50 spesifite:69,05 AUC:0,81 CI % 0,72-0,88 $p<0,0001$) (Şekil 1)

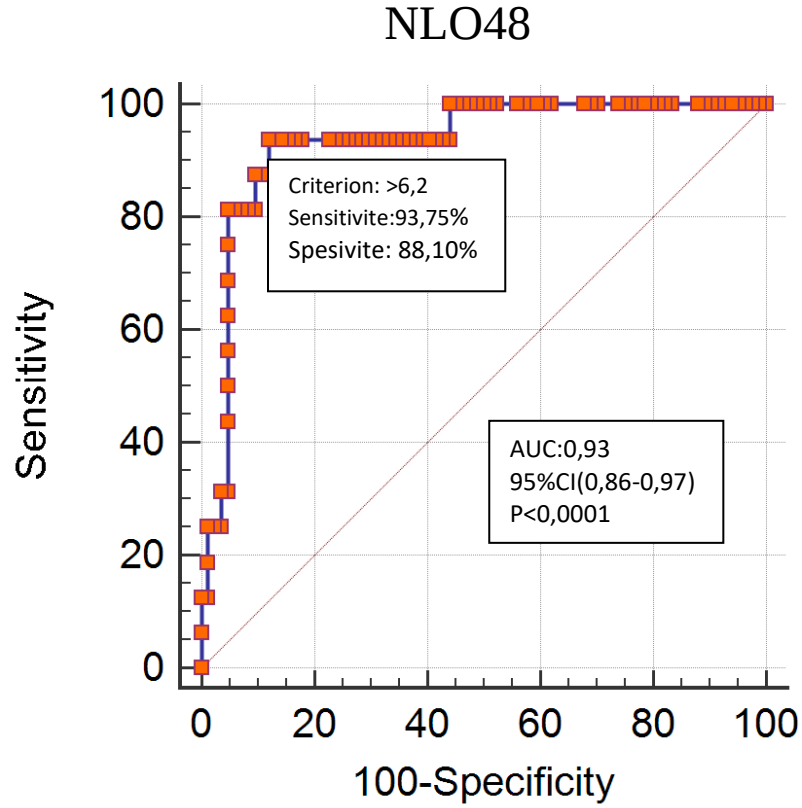


Şekil 1: Akut pankreatitli hastalarda sistemik komplikasyon için NLO'nun ROC eğrisi

Tablo 15: Akut pankreatitli hastalarda sistemik komplikasyon gelişimini belirlemede NLO'nun performans parametreleri

NLO	Sensitivite (95% CI)	Spesivite (95%CI)	Pozitif Prediktif Değer (95% CI)	Negatif Prediktif Değer (95% CI)	Pozitif Likelihood Ratio (95% CI)	Negatif Likelihood Ratio (95% CI)	ROC Curve Area (95% CI)
$>7,13$	87,50 (61,7-98,4)	69,05 (58 -78,7)	35,0 (20,6-51,7)	96,7 (88,5-99,6)	2,83 (2,0-4,1)	0,18 (0,05-0,7)	0,81 (0,72-0,88)

NLO48'in AP'li hastalarda sistemik komplikasyon gelişmesini tahmin etmedeki performans karakteristikleri hesaplandı (tablo16). Sistemik komplikasyon için ROC eğrisi kullanılarak elde edilen cut-off değeri $> 6,2$ idi.(Sensitivite:93,75 spesivite:88,10 AUC:0,93 CI % 0,86-0,97, $p<0,0001$) (Şekil 2)



Şekil 2: Akut pankreatitli hastalarda sistemik komplikasyon için NLO48'in ROC eğrisi

Tablo 16: Akut pankreatitli hastalarda sistemik komplikasyon gelişimini belirlemede NLO48'in performans parametreleri

NLO48	Sensitivite (95% CI)	Spesivite (95% CI)	Pozitif Prediktif Değer (95% CI)	Negatif Prediktif Değer (95% CI)	Pozitif Likelihood Ratio (95% CI)	Negatif Likelihood Ratio (95% CI)	ROC Curve Area (95% CI)
$>6,2$	93,75 (69,8-99,8)	88,10 (79,2-94,1)	60,0 (38,7-78,9)	98,7 (92,8-100)	7,87 (4,3-14,3)	0,071 (0,01-0,5)	0,93 (0,86-0,97)

Sadece medikal tedavi uygulanan 71 (%71) hasta ile medikal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yapılan 29 (%29) hasta grubu arasında acil servise başvuru ve 48. saatteki NLO, prokalsitonin ve laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların acil servise başvuru anındaki ve 48. saatteki NLO, prokalsitonin ve laktat değerleri kaydedildi. Sistemik komplikasyon gelişen ($n=16$) ve sistemik komplikasyon gelişmeyen ($n=84$) hasta grupları bu veriler açısından karşılaştırıldı. AP'li hastaların hem başvuru anında hemde 48. saatte bakılan NLO, prokalsitonin ve laktat düzeyleri sistemik komplikasyon gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,001$).

NLO'lar %25'lik dilimlere ayrılarak 4 grup oluşturuldu. Bu 4 grup arasında hastanede yatış gün sayısı; NLO yüksek olan dilimlerde, NLO düşük olan dilimlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Başvuru amilaz ve lipaz değerleri açısından bu dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). (tablo 16)

Tablo 16: NLO quartillerinde demografik ve laboratuvar özellikleri

	1.Grup(n=25)	2.Grup(n=25)	3.Grup(n=25)	4.Grup(n=25)	
	NLO	NLO	NLO	NLO	P
	$\leq 3,68$	3,69-6,03	6,04-10,28	$>10,28$	
Cinsiyet, n(%)					0,053
Erkek	11 (%44)	6 (%24)	8 (%32)	15 (%60)	
Kadın	14 (%56)	19 (76)	17 (%68)	10 (%40)	
Amilaz, IU/L	889 (2370)	1685 (1700)	1459 (1370)	1513 (1228)	0,45
Lipaz, IU/L	2161 (4286)	3628 (3992)	3143 (3467)	3083 (2691)	0,83
BUN, mg/dl	13 (3,65) ^b	12 (4,50) ^{c,d}	17 (8,75)	18 (7,50)	0,000
BUN48, mg/dl	11 (5,10) ^a	11 (4) ^d	14 (8,50)	16 (10,70)	0,000
Prokalsitonin, ng/ml	0,06 (0,07) ^{a,b}	0,09 (0,11) ^d	0,15 (0,43) ^e	1,13 (5,25)	0,000
Prokalsitonin48, ng/ml	0,04 (0,04) ^{a,b}	0,07 (0,09) ^d	0,21 (0,74)	0,8 (3,99)	0,000
CRP, mg/L	4,8 (5,41) ^{a,b}	6,4 (12,05) ^d	16 (34,35)	22,9 (58,85)	0,000
CRP48, mg/L	13 (36,10) ^{a,b}	18 (41,85) ^{c,d}	86 (120)	131 (91,35)	0,000
Laktat, mmol/L	1,3 (1,14) ^a	1,4 (0,55) ^d	1,8 (1,54)	1,9 (1,38)	0,003
Laktat48, mmol/L	0,80 (0,53) ^a	0,80 (0,30) ^d	1 (0,5)	1,14 (0,93)	0,004
NL Oranı48	2,1 (0,88)	2,2 (1,54)	3,29 (5,94)	8,36 (9,95)	0,000

Parametreler median (IQR) olarak ifade edilmiştir.NLO; nötrofil lenfosit oranı. Yanında 48 yazan parametreler, 48. saatte ölçülen değerlerdir.

- ^a 1. Grup ile 3. Grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var($p<0,05$)
- ^b 1. Grup ile 4. Grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var($p<0,05$)
- ^c 2. Grup ile 3. Grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var($p<0,05$)
- ^d 2. Grup ile 4. Grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var($p<0,05$)
- ^e 3. Grup ile 4. Grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var($p<0,05$)

NLO 1. quartildeki hastaların %4'ünde (1 hastada) sistemik komplikasyon gelişirken, NLO 4. quartilde bu oran %40'a (10 hasta) çıkmaktadır ($p<0,001$). NLO 1. ve 2. quartildeki hastaların hiçbirinde lokal komplikasyon gelişmezken, 3. quartildeki hastaların %16'sında (4 hastada), 4. quartildeki hastaların ise %24'ünde (6 hastada) lokal komplikasyon gelişmiştir ($p<0,05$). NLO 1. quartildeki hastaların %16'sının (4 hasta) 48. saat Ranson skoru ≥ 3 iken 4. quartilde bu oran %60'a (15 hasta) çıkmaktadır ($p<0,001$). (tablo 17)

Tablo 17: NLO quartillerinde komplikasyonlar ve skorlamalar

	1.Grup(n=25)	2.Grup(n=25)	3.Grup(n=25)	4.Grup(n=25)	P
	NLO	NLO	NLO	NLO	
	≤3,68	3,69-6,03	6,04-10,28	>10,28	
Ranson başvuru skoru, n(%)					0,001
0-2	25 (%100)	23 (%92)	19 (%76)	15 (%60)	
≥3	0 (%0)	2 (%8)	6 (%24)	10 (%40)	
Ranson 48. saat skoru, n (%)					0,000
<3	21 (%84)	22 (%88)	14 (%56)	10 (%40)	
≥3	4 (%16)	3 (%12)	11 (%44)	15 (%60)	
CTSI skoru, n(%)					0,011
0-1	17 (%68)	16 (%64)	12 (%48)	8 (%32)	
2-3	8 (%32)	9 (%36)	11 (%44)	11 (%44)	
4-6	0 (%0)	0 (%0)	2 (%8)	6 (%24)	
Cerrahi tedavi, n (%)					0,91
Evet	6 (%24)	7 (%28)	8 (%32)	8 (%32)	
Hayır	19 (%76)	18 (%72)	17 (%68)	17 (68)	
Lokal Komplikasyon, n (%)					0,007
Var	0 (%0)	0 (%0)	4 (%16)	6 (%24)	
Yok	25 (%100)	25 (%100)	21 (%84)	19 (%76)	
Sistemik Komplikasyon, n(%)					0,000
Var	1 (%4)	0 (%0)	5 (%20)	10 (%40)	
Yok	24 (%96)	25 (%100)	20 (%80)	15 (%60)	

5. TARTIŞMA

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilen AP; pankreatik asiner hücre aktifleşmesinin çeşitli faktörler tarafından tetiklenmesi neticesinde pankreas dokusunda meydana gelen inflamasyon ve dekstrüksiyon ile karakterize bir hastalıktır (65). AP, hastaların çoğunluğunda (yaklaşık %80'inde) kısa süreli hastane yatışı gerektiren ve komplikasyon gelişmeyen hafif seyirli bir klinik izlemektedir. Geriye kalan yaklaşık %20'lik AP tanısı almış hastada ise klinik komplike bir seyir izlemektedir. Bu hastalarda, uzun süreli hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış, invaziv girişimler ve önemli derecede mortalite meydana gelebilmektedir (69).

AP kadınlarda erkeklerden daha sık görülürken, en sık 50-70 yaş aralığında görülmektedir. Kadınlarda etiolojide safra taşları daha sık rol oynarken, erkeklerde kronik alkolizm etiyojik sebepler arasında daha çok yer almaktadır (70). AP'nin çok çeşitli nedenleri vardır. Fakat vakaların %80'inde neden, safra taşı veya alkoldür. Çoğu seride AP'nin en sık nedeni safra taşlarıdır (23). AP'ye neden olan etiyojik nedenlerin görülme oranları ülkeden ülkeye bölgesel farklılıklar göstermektedir (71). Örneğin DiMagno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (72) AP'nin en sık 6. dekatta görüldüğü, etiolojide ise en sık alkol (%3-66), safra taşları (%10,8-56) ve idiyopatik nedenlerin (%8-44) sorumlu olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada İngiltere'de idiyopatik nedenler ön sırada iken diğer Avrupa ülkelerinde alkol ilk sırada yer almıştır.

Yine Avrupa'da yapılan çok merkezli (İsviçre, Finlandiya, Almanya ve İtalya) bir çalışmada (49) AP'nin etiolojisinde sırasıyla alkol (%58), biliyer (%27) ve diğer nedenler (%15) tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise ülkemizdeki insanların dini inanç anlayışına paralel olarak, AP gelişmesinde alkol kullanımı oldukça düşük oranda görülen bir etkidir. Ülkemizde Tamer ve ark.'nın yaptığı çalışmada (73) hastaların %66'sında biliyer etiyoji tespit edilirken, %31'inde hiçbir neden bulunamamış, alkol kullanımı ve ilaçların etiyojideki oranı ise %4 olarak bildirilmiştir. Yine ülkemizde yapılan 111 AP'li hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada (74) hastaların yaş ortalaması 59,1±16,4 olarak bulunmuştur. Hasta grubunun %56,8'i bayan, %43,2'si erkek hastalardan oluşmuştur. Aynı çalışmada AP etiolojisinde safra taşı %57,7 oranla en sık görülen nedenken, 111 hastadan sadece 3'ünde etiyojide alkol yer almıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $58,55 \pm 18,42$ 'ydi. Olguların %60'ı bayan, %40 erkek olarak tespit edildi. Çalışmamızda AP nedenleri arasında safra taşı %60 oranla en sık nedendi ve etiyolojik nedenler arasında metanol %1 oranında yer alırken, etanole bağlı AP tespit edilmedi. Bu bulgular güncel literatür verileriyle ve ülkemizdeki insanların dini inanç anlayışıyla paraleldi.

Kim YS ve ark.'nın yaptığı çalışmada (75) AP tanılı 119 hasta analiz edilmiştir. Hastalar, Balthazar BT şiddet derecelendirmesine göre 3 gruba ayrılmıştır. Balthazar BT şiddet derecelendirmesinde; hastaların BT bulgularına göre A'dan E'ye kadar iyiden kötüye doğru beş derece yer alır. A; normal pankreas, B; pankreatik genişleme, C: pankreatik ve/veya peripankreatik yağ dokusunu içeren inflamasyon, D; tek peripankreatik sıvı koleksiyonu, E; iki yada daha fazla sıvı koleksiyonu ve/veya retroperitoneal hava varlığı (46). Kim YS ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada; 1. grupta BT şiddet derecesi A+B olan hastalar, 2. grupta BT şiddet derecesi C olan hastalar, 3. grupta ise BT şiddet derecesi D+E olan hastalar yer almıştır. Bu 3 grup arasında WBC, hemoglobin ve total bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit etmişlerdir (sırasıyla $p=0,048$; $p=0,016$; $p=0,023$). Aynı çalışmada radyolojik şiddet derecesi artışıyla CRP artışının da korele olduğu gösterilmiştir. Koh YY ve ark.'nın (76) Güney Kore'de 87 AP tanılı hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmada, hastaları CTSI skorlarına göre 3 gruba ayırmışlar; grup 1: CTSI skoru 0-2 puan, grup 2: CTSI skoru 3-6 puan, grup 3: CTSI skoru 7-10 puan. Koh YY ve ark. bu çalışmada, Kim YS ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak CTSI skorlarına göre oluşturdukları 3 grup arasında WBC, hemoglobin ve total bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir ($p>0,05$). Aynı çalışmada bu 3 grup arasında başvuru serum CRP, 48. saatte ölçülen serum CRP, hastanede yatış gün sayısı ve komplikasyon (lokal yada sistemik komplikasyon) gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişlerdir (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Çalışmamızda hastalar CTSI skorlarına göre 3 gruba ayrıldı (1. grup CTSI skoru 0-1, 2. grup CTSI skoru 2-3, 3. grup CTSI skoru 4-6). Bizde literatüre uygun olarak bu 3 grup arasında WBC, hemoglobin ve total bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit ettik (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,032$; $p=0,025$). Bizim bu bulgularımız Kim YS ve ark.'nın yaptığı çalışmayı desteklerken, Koh YY ve ark.'nın yaptığı çalışmaya tezat oluşturmaktadır. Bunun nedeni bu çalışmalar arasında hastaların yaş ortalaması, cinsiyet ve etiyolojik faktörlerin farklı olması olabilir. Kim YS ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların

yaş ortalaması 55.7 ± 15.7 iken, etiolojide biliyer nedenlerin oranı %41,1'dir. Koh YY ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastalar daha gençtir (hastaların yaş ortalaması $48,2 \pm 13,9$), ayrıca bu çalışmada hastaların %86'sından fazlasını erkekler oluşturmaktadır ve etiolojide de alkol %62,1 oranla ilk sırada yer almaktadır. Bizim yaptığımız çalışmadaki hastaların yaş ortalaması, cinsiyet ve etiolojik faktörlerin dağılımı Kim YS ve ark.'nın yaptığı çalışmayla paralelken, Koh YY ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre farklılıklar içermektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda CTSI skoru en yüksek hasta grubu 4-6 puan olan grup iken, Koh YY ve ark.'nın yaptığı çalışmada 13 hastanın CTSI skoru 7-10 puan olması da iki çalışma arasındaki farklılıkların nedeni veya sonucu olabilir.

Çalışmamızda CTSI skorlarına göre oluşturduğumuz 3 grup arasında lokal ve sistemik komplikasyon gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p=0,000$). Buna göre CTSI skoru yüksek olan grupta, CTSI skoru daha düşük olan gruplara göre hem lokal komplikasyon hem de sistemik komplikasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla oranda meydana gelmiştir ($p=0,000$). Ayrıca olguların CTSI skorları ile başvuru ve 48. saatte alınan kan CRP düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptadık (CRP için $p=0,007$, $r=0,266$; CRP48 için $p=0,000$, $r=0,450$).

Yardan ve ark.'nın (38) acil serviste AP tanısı konulan 61 hastada yaptıkları çalışmada hastaların hastanede yatış süreleri ile CTSI skorları arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir ($p=0,001$, $r=0,497$). Aynı çalışmada hastaların CTSI skorları ile amilaz ve lipaz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır ($p>0,05$). Bizde çalışmamızda hastaların CTSI skoru ile hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ama zayıf bir korelasyon saptadık ($p=0,016$, $r=0,241$). Ayrıca hastaların CTSI skorları ile amilaz ve lipaz değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Goral ve ark. tarafından yayınlanan (77) ve 52 AP'li hastanın dahil edildiği çalışmada; 48. saatte ölçülen serum CRP düzeyleri ile hastaların 48. saatteki Ranson skorları arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir ($p=0,000$ $r=0,518$). Sozen ve ark. tarafından yayınlanan (78) 32 AP'li hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmada serum CRP düzeyleri ile Ranson skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir ($p=0,001$ $r=0,690$). Biz de çalışmamızda; daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak, hastaların 48. saatteki Ranson skorları ile 48.

saatte ölçülen serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon tespit ettik ($p=0,000$ $r=0,452$).

Bezmarevic ve ark. tarafından yayınlanan prospektif çalışmada (79) 51 AP'li hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastalar 1992 Atlanta sempozyum ölçütlerine göre hafif ve şiddetli AP olmak üzere iki gruba ayrılmış ve iki grup çeşitli laboratuvar parametreleri ile lokal ve sistemik komplikasyon gelişimi açısından birbiriyle karşılaştırılmış. Bu iki grup arasında 24. saatte ölçülen serum CRP ve prokalsitonin düzeyleri şiddetli grupta, hafif AP grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca şiddetli AP grubunda, hem lokal komplikasyon gelişimini hem de sistemik komplikasyon gelişimini hafif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmışlardır ($p<0,001$). Biz de çalışmamızda Revize Atlanta sınıflamasına göre oluşturduğumuz iki grup arasında hem lokal komplikasyonların hem de sistemik komplikasyonların, hafif AP grubuna göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda görüldüğünü saptadık ($p<0,001$).

Gürleyik ve ark.'nın yaptığı çalışmada (80) acil serviste akut pankreatit tanısı konulan hastalar, 1992 Atlanta sempozyum ölçütlerine göre hafif ve şiddetli pankreatit olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında hastanede kalış gün sayısı, IL-6, 48. saatte ölçülen CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastanede yatış gün sayısı ($p<0,05$), ilk 24 saatte bakılan IL-6 ($p=0,001$) ve 48. saatte ölçülen CRP ($p=0,02$) düzeyleri şiddetli AP'li hastalarda hafif AP'li hastalara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Woo ve ark. tarafından yapılan 44 hastalık prospektif bir çalışmada (81); 1992 Atlanta sempozyum ölçütlerine göre hafif ve şiddetli AP'li hastalarda başvuru sırasında ölçülen prokalsitonin, CRP, üre gibi laboratuvar parametreleri ve diğer skorlama sistemleri karşılaştırılmış. Başvuruda ölçülen CRP ($p=0,015$), üre ($p=0,011$) ve prokalsitonin ($0,001$) düzeyleri şiddetli AP'li hastalarda hafif AP'li hastalara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada AP şiddeti ile başvuru CRP, LDH, üre ve prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmışlardır.

Bizim çalışmamızda 48. saatte ölçülen CRP'nin median değeri; Revize Atlanta sınıflamasına göre hafif AP'li grupta 28 (IQR:74,29) ve orta şiddetli+şiddetli AP grubunda ise 170 (IQR:73) olarak ölçüldü. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bu iki grup arasında hastanede yatış gün sayısı ($p<0,001$), başvuruda ölçülen BUN ($p<0,001$), 48. saatte ölçülen BUN ($p<0,001$) ve başvuruda ölçülen CRP ($p=0,001$)

düzeyleri hafif AP grubunda düşük saptanırken diğer grupta anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızda, bizim tarafımızdan oluşturulan Revize Atlanta skoru ile başvuruda ölçülen CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon tespit ettik ($p=0,000$ $r=0,344$). Revize Atlanta skoru ile 48. saatteki CRP düzeyleri arasında ise başvurudaki CRP düzeylerine kıyasla daha güçlü bir pozitif korelasyon tespit ettik ($p=0,000$ $r=0,546$). Buna göre hem başvuru sırasında hem de 48. saatte ölçülen CRP düzeyleri arttıkça Revize Atlanta skorunda artmaktaydı.

Rau ve ark.'nın yaptığı çok merkezli, prospektif çalışmada (49) prokalsitoninin şiddetli AP'nin seyri boyunca genel prognozunu değerlendirilmesinde üstün bir değişken olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada; prokalsitonin, enfekte pankreatik nekroz ve mortalite gelişme riski olan hastaları yüksek sensitivite ve spesivite ile meydana gelmeden önce belirleyebilmiştir. Kylanpaa-Back ve ark. (82) AP'nin şiddetini belirlemek için başvuru sırasında ölçülen prokalsitonin düzeylerinin; yine başvuru sırasındaki CRP, Ranson skoru ve APACHE II skorundan daha sensitif olduğunu bildirmişlerdir. Bu yazarlar başvuruda bakılan prokalsiton düzeyinin %71 sensitivite ve %84 spesivite ile, 24. saatte bakılan prokalsitonin düzeyinin ise %92 sensitivite ve %84 spesivite ile şiddetli AP'li hastaları belirleyebildiğini bildirmişlerdir.

Bülbüller ve ark.'nın yaptığı 65 hastayı içeren prospektif çalışmada (10); hastalar 1992 Atlanta Sempozyum ölçütlerine göre hafif AP ($n=46$, %71) ve şiddetli AP ($n=19$, %29) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Başvuruda bakılan prokalsitonin düzeyi, şiddetli AP olgularında hafif AP olgularına göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı çalışmada 46 hafif pankreatitli hastadan 39'unun prokalsitonin seviyesi hastaneye başvurduğu süreden taburcu edildikleri zamana kadar yapılan günlük ölçümlerde 0.5ng/ml 'in altında kalırken, kalan 7 hafif pankreatitli hastada hastane başvurusu sırasındaki kan prokalsitonin düzeyi 0.5ng/ml 'in üzerinde olmasına rağmen yapılan günlük prokalsitonin ölçümlerinde kan prokalsitonin düzeylerinin düştüğü ve sonrasında da normal sınırlarda seyrettiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada şiddetli pankreatit grubunun tamamında hastaneye başvuru sırasındaki prokalsitonin düzeylerinin 0.5ng/ml 'in üzerinde olduğunu bildirmişlerdir.

Kim ve ark.'nın yaptığı akut pankreatitli 50 hasta içeren prospektif çalışmada (83) başvuru sırasında ölçülen prokalsitonin seviyesi; Atlanta Sempozyum ölçütlerine göre şiddetli AP'li olgularda, hafif AP'li olgulara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır

($p=0,018$). Başvuru sırasında ölçülen prokalsitonin düzeyinin şiddetli pankreatiti tahmin etmedeki performans karakteristikleri ölçmek için ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi kullanmışlar ve $\geq 3,29$ ng/ml cut-off değeri ile %76 doğrulukla şiddetli AP olan olguları saptamışlardır (eğri altındaki alan:0,788; $p=0,001$). Ayrıca yaptıkları çalışmada başvuruda ölçülen serum prokalsitonin seviyesi ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı fakat göreceli olarak zayıf bir korelasyon saptamışlardır ($p=0,014$; $r^2=0,118$).

Bizim çalışmamızda Revize Atlanta sınıflamasına göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda hastane başvurusunda ölçülen serum prokalsitonin düzeyleri, hafif AP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Bu bulgu güncel literatürle paraleldi. Yine Revize Atlanta sınıflamasına göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda 48. saatte ölçülen serum prokalsitonin düzeyleri hafif akut AP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Ranson başvuru skoruna göre oluşturulan iki grup arasında; başvuru sırasında ölçülen serum prokalsitonin düzeyleri şiddetli AP grubunda hafif AP grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0,002$). Yine Ranson 48. saat skoruna göre oluşturulan iki grup arasında; başvuru sırasında ölçülen serum prokalsitonin düzeyleri Ranson skoru ≥ 3 olan grupta, Ranson skoru <3 olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Ayrıca 48. saatte ölçülen serum prokalsitonin düzeyleri de Ranson 48. saat skoruna göre oluşturulan iki grup arasında; Ranson skoru ≥ 3 olan grupta, Ranson skoru <3 olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Çalışmamızda CTSI skorlarına göre oluşturulan 3 grup birbiriyle karşılaştırıldığında CTSI skoru yüksek olan grupta CTSI skoru düşük olan gruba göre başvuru serum prokalsitonin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptadık ($p=0,008$). Yaptığımız korelasyon analizlerinde, hem başvuruda bakılan serum prokalsitonin düzeyleri ile hem de 48. saatte bakılan serum prokalsitonin düzeyleri ile; Ranson başvuru skoru, Ranson 48. saat skoru, bizim oluşturduğumuz Revize Atlanta Skoru ve CTSI skoru arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon tespit ettik. Ayrıca başvuru serum prokalsitonin düzeyleri ile hastanede yatış gün sayısı arasında anlamlı ve pozitif korelasyon tespit ettik ($p=0,000$ $r=0,408$). Yine 48. saatte alınan serum prokalsitonin düzeyleri ile de hastanede yatış gün sayısı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon tespit ettik ($p=0,000$ $r=0,440$). Bütün bu bulgular ışığında prokalsitoninin, şiddetli AP'nin bir belirteci olduğunu düşünüyoruz.

Lange ve ark.'nın akut abdominal hastalığı olan hastalardaki kan laktat konsantrasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada (84) mezenter iskemisi olan 20 hasta ile bakteriyel peritoniti olan 15 hastanın tamamında ve intestinal obstrüksiyonu olan 20 hastanın yarısında kan laktat konsantrasyonunun yüksek olduğunu tespit etmişler, aynı zamanda AP tanısı konulan 10 hastanın 3 tanesinde de kan laktat konsantrasyonun yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hirota ve ark.'nın 120 AP'li hastayı dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada (52) başvuruda alınan kan CPK (kreatin fosfokinaz) ve laktat seviyelerini; daha kötü prognozlu olan non-okluziv mezenterik iskemi gelişen AP'li hastalarda, non-okluziv mezenterik iskemi gelişmeyen AP'li hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (CPK için $p<0,001$ laktat için $p<0,01$). Non-okluziv mezenterik iskemi gelişen 8 AP'li hastadan; başvurudaki kan laktat seviyesi daha düşük olan 3 tanesi tedaviyle yaşarken, başvuru laktat seviyesi en düşük 7,1mmol/L olan 5 hastanın tamamı yapılan tedaviye rağmen çoklu organ yetmezliği nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir. Aynı çalışmada kan CPK ve laktat konsantrasyonlarının ileri derecede şiddetli pankreatitin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda AP'li hastalarda başvuru ve 48. saatteki kan laktat seviyelerini analiz ettik. Çalışmamızda Revize Atlanta sınıflamasına göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda hastane başvurusunda ölçülen kan laktat düzeyleri hafif AP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p=0,002$). Yine Revize Atlanta sınıflamasına göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda 48. saatte ölçülen kan laktat konsantrasyonları hafif AP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Ranson 48. saat skoruna göre oluşturulan iki grup arasında; başvuru sırasında ölçülen serum laktat düzeyleri Ranson skoru ≥ 3 olan grupta, Ranson skoru <3 olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$). Ayrıca 48. saatte ölçülen serum laktat düzeyleri de Ranson 48. saat skoruna göre oluşturulan iki grup arasında; Ranson skoru ≥ 3 olan grupta, Ranson skoru <3 olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,003$). CTSI skorlarına göre oluşturulan 3 grup arasında ise başvuru sırasındaki kan laktat düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca yaptığımız korelasyon analizlerinde başvuru ve 48. saatteki kan laktat seviyeleri ile hastane yatış gün sayısı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptadık (başvuru laktat için $p=0,001$ $r=0,320$ 48. saat laktat için $p=0,000$ $r=0,413$). Yine çalışmamızda acil servis başvurusunda ölçülen kan laktat düzeyi ile Ranson başvuru skoru, Ranson 48. saat skoru, bizim oluşturduğumuz Revize Atlanta Skoru ve CTSI skoru arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptadık (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,000$; $p=0,001$;

$p=0,04$ sırasıyla $r=0,318$; $r=0,364$; $r=0,320$; $r=0,206$). Hastane başvurusunda ölçülen kan laktat düzeylerine göre karşılaştırdığımızda; 48. saatte ölçülen kan laktat düzeyleri ile Ranson 48. saat skoru ve bizim oluşturduğumuz Revize Atlanta skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve daha güçlü bir pozitif korelasyon saptadık (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,000$ sırasıyla $r=0,433$; $r=0,520$).

Güncel literatüre göre NLO, hem akut inflamatuvar cevabı gösteren nötrofil sayısının yüksekliği, hem de genel sağlık durumundaki kötülüğü ve fizyolojik stresi yansıtan lenfosit sayısının düşüklüğünün olumsuz etkilerini aynı anda bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (53, 54). Jones ve ark.'nın (85) hasta veri tabanından elde ettikleri veriler ile yaptıkları çalışmada; 2007-2011 yılları arasında AP tanısıyla takip ve tedavi edilen 629 hastada pankreatitin şiddeti, prognozu, pankreas spesifik komplikasyonları ve hastane içi mortalite ile NLO arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hem NLO hem de lenfosit sayısı ile pankreatitin şiddeti, prognozu, pankreas spesifik komplikasyonları ve hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nin New York eyaletinde Azab ve ark. tarafından yapılan çalışmada (66) toplam 283 akut pankreatitli hasta analiz edilmiştir. Hastalar başvuru NLO'ya göre (1.grupta $NLO < 3,6$; 2. grupta $3,6 \leq NLO < 7,6$; 3. grupta ise $NLO \geq 7,6$) hemem hemen eşit sayıda 3 gruba (tertile) ayrılmış, bu üç grup arasında BUN için anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p > 0,05$), serum glukoz ($p = 0,0003$) ve hematokrit ($p = < 0,0001$) düzeyleri açısından anlamlı fark tespit etmişler. Bu üç grubu birbiriyle karşılaştırdıklarında; NLO arttıkça başvuru kan nötrofil sayısının artarken, başvuru kan lenfosit sayısının ise azaldığını tespit etmişlerdir ($p < 0,0001$). Başvuru NLO'nun şiddetli AP olgularında, hafif-orta şiddetli olgulara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p = 0,0123$). Bu üç gruptan 3. grupta yer alan hastaların hastanede yatış süresi 1. gruba göre anlamlı derecede daha uzun saptanırken ($p < 0,002$), 3 grup birbiriyle kıyaslandığı zaman NLO arttıkça yoğun bakım ünitesine yatış oranının arttığını saptamışlardır ($p < 0,0011$). Aynı yazarlar yoğun bakım ünitesine yatış tahmini için yaptıkları ROC eğrisinde; yoğun bakıma yatış tahmini için NLO'nun WBC'ye üstün olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yoğun bakım ünitesine yatış ve hastanede kalma süresi tahminindeki başvuru NLO için cut-off değerini $\geq 4,7$ olarak bildirmişlerdir.

Suppiah ve ark. (59) ise yaptıkları çalışmada; AP tanılı hastaları, 1992 Atlanta sempozyum kriterlerine göre hafif ve şiddetli AP olmak üzere 2 gruba ayırmışlar ve bu iki grup arasında başvuru, 1. gün ve 2. gün NLO'ları karşılaştırmışlardır. Şiddetli ve hafif AP grupları arasında başvuru NLO açısından anlamlı fark tespit edemezken ($p>0,05$), 1. gün ve 2. günde bakılan NLO'ları şiddetli AP grubunda hafif AP grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir (1. Gün NLO için $p=0,001$; 2.gün NLO için $p<0,001$). Şiddetli AP olgularında başvuru kan üre düzeyi ve başvuru WBC sayısı hafif AP olgularına göre anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir (üre için $p<0,001$; WBC için $p<0,01$). Ayrıca aynı yazarlar hafif ve şiddetli akut pankreatitli vakaları tahmin için yaptıkları ROC analizlerinde başvuru NLO cut-off değerini 10,6; 1. gün cut-off değerini 8,1 ve 2. Günde bakılan NLO için cut-off değerini 4,8 olarak bildirmişlerdir. Gülen ve ark. (65) 2015 yılında yayınladıkları, 332 AP'li hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada hastaları ölen ve yaşayan olarak iki gruba ayırmışlar ve ölen grupta, yaşayan gruba göre NLO'nun anlamlı şekilde yüksek ($p=0,041$) tespit ettiklerini ayrıca iki grup arasında amilaz, lipaz, hematokrit ve WBC düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını ($p>0,05$) tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda Revize Atlanta sınıflamasına göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda, hem hastane başvurusundaki hem de 48. saatteki NLO'ları hafif AP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Bu bulgu hem Azab ve ark.'nın (66) hem de Suppiah ve ark.'nın (59) yaptığı çalışmayla paralelken, başvurusundaki NLO için Suppiah ve ark.'nın (59) çalışmasıyla farklılık göstermektedir. Yine de Suppiah ve ark.'nın (59) çalışmasında şiddetli AP grubunda başvuru NLO medianı 18,15 (IQR 12,2) iken hafif AP grubunda başvuru NLO medianı 13,22 (IQR 14,8)'dir ve şiddetli grupta NLO'ları daha yüksek gözlenirken bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda Revize Atlanta sınıflamasına göre orta şiddetli+şiddetli AP grubunda, hastane başvurusundaki BUN düzeyleri ve WBC sayısı hafif AP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0,001$), bu bulgumuzda Suppiah ve ark.'nın (59) çalışmasını desteklemektedir. Çalışmamızda NLO'larına göre %25'lik dilimlere ayrılarak oluşturulan 4 grup arasında hastanede yatış gün sayısı; NLO yüksek olan dilimlerde, NLO düşük olan dilimlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,001$), ayrıca başvuru NLO ile hastanede yatış gün sayısı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon tespit edildi ($p=0,000$ $r=0,495$) ve biz bu bulguların Azab ve ark.'nın (66) yaptığı çalışmayı desteklediğini düşünüyoruz. Ayrıca çalışmamızda %25'lik 4 grup

arasında Ranson başvuru skoru, Ranson 48. saat skoru, CTSI skoru, lokal ve sistemik komplikasyon oranları; NLO yüksek olan dilimlerde, NL oranı düşük olan dilimlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,001$; $0,000$; $0,011$; $0,007$; $0,000$).

Nötrofiller AP'de inflamatuvar kaskadı ve SIRS'ı provake ederler, lenfosit sayısında azalma ise ağır (ciddi) sepsiste meydana gelir ve kötü prognozla ilişkilidir (60, 61, 63, 86) SIRS, çoklu organ yetmezliği ve ağır (ciddi) sepsis ise akut pankreatitte görülen sistemik komplikasyonlardır. Biz de bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda başvurudaki nötrofil-lenfosit oranı ve 48. saatteki nötrofil-lenfosit oranının AP'li hastalardaki sistemik komplikasyon gelişmesini tahmin etmedeki performans karakteristiklerini ROC eğrisi kullanarak hesapladık. Sistemik komplikasyon için, ROC eğrisi kullanılarak elde edilen cut-off değeri başvuru NLO $>7,13$ idi (Sensitivite:87,50 spesifite:69,05 AUC:0,81 CI% 0,72-0,88 $p<0,0001$), 48. saat NLO için cut-off değeri ise $> 6,2$ idi.(Sensitivite:93,75 spesifite:88,10 AUC:0,93 CI% 0,86-0,97 $p<0,0001$). Çalışmamızda sistemik komplikasyonları tahmin etmek için başvuru NLO'ya göre elde edilen cut-off değeri ($>7,13$), Azab ve ark.'nın (66) yaptığı çalışma (cut-off $\geq 4,7$) ile Suppiah ve ark.'nın (59) yaptığı çalışmada (cut-off=10,6) başvuru NLO için elde ettikleri cut-off değerlerinin ortalamasına yakındır, buda çalışmamızın adı geçen her iki yazarın çalışmasını da destekler nitelikte olduğunu göstermektedir. Diğer yandan çalışmamızda sistemik komplikasyonları tahmin etmek için 48. saat NLO'ya göre elde edilen cut-off değeri ($>6,2$), Suppiah ve ark.'nın (59) yaptığı çalışmada elde edilen cut-off değerinden (cut-off =4,8) daha yüksektir, fakat bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler istatistiki olarak daha anlamlıdır.

6. SONUÇ

AP'nin prognozunu ve şiddetini belirlemek için bugüne kadar kullanılan skorlama sistemlerinin çeşitli eksiklikleri ve zorlukları vardır. Bu skorlama sistemlerine katkıda bulunacak yeni parametrelerin arayışı da günümüzün güncel konularındandır. Bizde çalışmamızda rutin tam kan tetkikinde basit, ucuz ve hızlı bir şekilde bakılabilen NLO, kan gazı laktat düzeyi ve prokalsitonin düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Son yıllarda giderek ön plana çıkan NLO ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki bizim çalışmamızda da güçlü istatistiksel değerlerle saptandı. Ayrıca biz çalışmamızda ortaya koyduğumuz delillere dayanarak; tek bir parametre olarak NLO'nun, sistemik komplikasyonları önceden tahmin edebileceğini düşünmekteyiz. NLO'nun ilerleyen yıllarda skorlama sistemlerine dahil olacağını tahmin ediyoruz.

Biz çalışmamızda, daha önce AP'li hastalarda şiddet ve skorlama sistemleri ile ilişkisi araştırılmamış olan ve kan gazı tetkikinde kolay, hızlı ve ucuz bir şekilde ölçülebilen kan laktat düzeyini de araştırdık. Buradaki birçok veri ilk kez bizim tarafımızdan sunulmaktadır. Çalışmamızda kan laktat seviyesinin hem başvuru Ranson hem de 48. saat Ranson skoruna göre şiddetli AP olgularını seçebildiğini saptadık. Kan laktat düzeyi arttıkça, Revize Atlanta sınıflamasına göre şiddetin de arttığını saptadık. Ayrıca başvuru ve 48. saatteki kan laktat seviyeleri ile hastane yatış gün sayısı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptadık.

Bizde yaptığımız çalışmada son yıllardaki çalışmalara benzer şekilde; kan prokalsitonin seviyesinin, hem skorlama sistemleri ile pozitif korele olduğunu hemde hastalığın şiddetini gösterdiğini saptadık.

Mevcut çalışmamıza ek olarak daha geniş olgu serilerinin dahil edildiği kapsamlı çok merkezli çalışmalarla AP'nin şiddetini ve prognozunu tayin etmede NLO, laktat ve prokalsitonin düzeyinin öneminin daha da fazla ortaya konacağına inanıyoruz.

7. EKLER

EK – 1 : Akut pankreatit tanısı alan hastalarda, hastalığın şiddetinde ve prognozunda nötrofil / lenfosit oranının ve serum prokalsitonin ile laktat düzeyinin değeri – tez çalışma formu

Yaş:

Cinsiyet:

1- Erkek

2- Kadın

Özgeçmiş / Düzenli Kullanılan İlaçlar:

Şikayet:

1-Tipik epigastrik ağrı ve eşlik eden bulantı-kusma

2-Tipik klinik görünüm yok

3-Diğer.....

Etiyoloji:

1-Safra Taşı

2-Alkol

3-Kitle/Tm

4-İlaç nedenli

5-Enfeksiyon

6-Travma

7-Diğer.....

Başvuru Laboratuvar:

-Amilaz:

- Lipaz:

-Prokalsitonin:

- CRP:

-BUN:

- Kreatinin:

-Glu:

- Na:

-K:

- Ca:

-Alt:

- Ast

-GGT

- ALP

-LDH

- T.Bil:

-Hb / Htc:

- BK:

-Nötrofil / Lenfosit Oranı:

-A.Kan Gazı: Ph:

PO2:

PCO2:

HCO3:

SPO2:

Laktat:

Ranson Kriterleri (27)

	Safra Taşı Olmayan	Safra taşı olan
Başvuru Anında Yaş Beyaz Küre Sayısı Kan glukozu Laktat Dehidrogenaz Aspartat Aminotransferaz	>55 (yıl) >16000/mm ³ >200mg/dl >350IU/L >250IU/l	>70 (yıl) >18000/mm ³ >220mg/dl >400IU/L >250IU/l
Başvurudan 48 saat sonra Hematokrit Düşüşü Kan Üre Nitrojen Artışı Serum Kalsiyumu ParsiyelOksijen Basıncı(Po2) Baz Defisiti Sıvı Sekestrasyonu	>%10 >5 mg/dl <8 mg/dl <60 mmHg >4 mEq/L > 6L	>%10 >2 mg/dl <8 mg/dl >5 mEq/L >4L

Başvuru Ranson Skoru:

48. Saat Ranson Skoru:

Abdomen USG:

Kontrastlı Abdomen BT:

CTSI Skoru:

Akut Pankreatit İçin Tomografi Şiddet İndeksi (46)

Akut Pankreatitin Derecesi	Skor	Pankreatik Nekrozun Derecesi	Skor
Normal pankreas	0	Nekroz yok	0
Pankreatik genişleme	1	< %33 pankreatik nekroz	2
Pankreas ve peripankreatik yağ dokusunu içeren inflamasyon	2	%33-%50 pankreatik nekroz	4
Tek sıvı koleksiyonu veya flegmon	3	> %50 pankreatik nekroz	6
İki ve daha fazla sıvı koleksiyonu veya flegmon	4		

48. Saat Laboratuvar:

-Amilaz:

- Lipaz:

-Prokalsitonin:

- CRP:

-BUN:

- Kreatinin:

-Glu:

- Na:

-K:

- Ca:

-Alt:

- Ast

-GGT

- ALP

-LDH

- T.Bil:

-Hb/Htc:

- BK:

-Nötrofil / Lenfosit Oranı:

-A.Kan Gazı: Ph:

PO2:

PCO2:

HCO3:

SPO2:

Laktat:

1- Normal AP**2- Orta Şiddetli AP****3- Şiddetli AP**

Revize Atlanta Sınıflandırması 2012 (19)

Hafif Akut Pankreatit

- Organ yetmezliği olmaması
- Lokal veya sistemik komplikasyon olmaması

Orta Şiddetli Akut Pankreatit

- 48 Saatten kısa süreli geçici organ yetmezliği* olması ve/veya
- Lokal yada sistemik komplikasyon olması (inatçı organ yetmezliği olmadan)

Şiddetli Akut Pankreatit

- 48 saatten uzun süren inatçı organ yetmezliği olması* (tek organ yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği)

*Organ yetmezliği Modifiye Marshall skoruyla tanımlanır

Lokal Komplikasyonlar:

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1- Pankreatik nekroz | 2- Pankreatik apse |
| 3- Pankreatik psödokist | 4- Pankreatik asit |
| 5- Kanama | 6- Splenik/Portal Ven Tromb. |

Sistemik Komplikasyonlar:

- | | |
|--------------------|--------------|
| 1- Kardiyovasküler | 2- Pulmoner |
| 3- Hematolojik | 4- GİS |
| 5- Renal | 6- Metabolik |

Cerrahi Müdahale İhtiyacı:

- | | |
|---------|----------|
| 1- Evet | 2- Hayır |
|---------|----------|

Sonuç:

- 1- Serviste 3 günden az yatıp şifa ile taburcu oldu
- 2- Serviste 3 gün ile 7 gün arası yatıp şifa ile taburcu oldu
- 3- Serviste 7 gün ile 1 aya kadar yatıp şifa ile taburcu oldu
- 4- Serviste yatarken ex oldu
- 5- Yoğun bakım yatışı yada MV ihtiyacı oldu. Şifa ile taburcu oldu
- 6- Yoğun bakım yatışı ya da MV ihtiyacı oldu. Ex oldu.

8. KAYNAKLAR

1. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101: 2379, 2006.[PMID: 17032204]
2. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA: Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 132: 1127, 2007.[PMID: 17383]
3. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 95: 6, 2008.[PMID: 17985333]).
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252e61
5. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
6. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012.
7. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022-44.
8. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986 ;91: 433-438
9. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board: AGA Institute technical review on pancreatitis. *Gastroenterology* 132: 2022, 2007.[PMID: 17484894]
10. Bülbüller N, Doğru O, Ayten R, Akbulut H, İlhan YS, Çetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Ulus Travma Derg* 2006;12(2):115-120
11. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin as a Marker of the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analytic Approach. *JOP. J Pancreas (Online)*2005;6(2):231-237.
12. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic

- Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. HPB Surgery Volume 2013, Article ID 367581, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/367581>
13. J. H. C. Ranson, K.M. Rifkind, D. F. Roses, S. D. Fink, K. Eng, and F. C. Spencer, “Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis,” *Surgery Gynecology and Obstetrics*, vol. 139, no. 1, pp. 69–81, 1974.
 14. 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, 1984.
 15. W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, and J. E. Zimmerman, “APACHE II: a severity of disease classification system,” *Critical Care Medicine*, vol. 13, no. 10, pp. 818–829, 1985
 16. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156–1165
 17. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot’s Abdominal Operations. 10th ed. Appleton & Lande 1997; 1899–905
 18. Türkmen A. Dopamin, kortizol, düşük molekül ağırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40’ın akut pankreatit üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel çalışma. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (uzmanlık tezi) 1994
 19. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62: 102–111
 20. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt . 4. Baskı. Ankara: Ankara Güneş Kitabevi 2006; 261–65
 21. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy Internal Organs. 15th edition. Munich: Elsevier GmbH; 2011.
 22. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B Saunders Company; 2000. Tıbbi Fizyoloji. 1. Baskı, Çeviren: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
 23. Lowenfesl RB, Maisonneuve E, Sullivan T: The changing character of acute pancreatitis: Epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:97.
 24. Kumar V, Abbas AK. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013. Robbins Temel Patoloji. 9. Baskı, Çeviren: Tuzlalı S, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013

25. Andersson, E. and R. Andersson. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2004; 39(11): 1035-9.
26. Cappell MS: Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 92: 889, 2008.[PMID: 18570947]
27. Tintinalli EJ. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. seventh edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.:2011
28. Kim DH, Pickhardt PJ: Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 87: 1341, 2007.[PMID: 18053835]
29. Balthazar EJ: CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 27: 19, 1989.[PMID: 2642273]
30. Balthazar EJ: Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 223: 603, 2002.[PMID: 12034923]
31. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenter Hepatol* 2011;9:705–9.
32. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 126: 997, 2004.[PMID: 15057739]
33. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland: UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 54(Suppl 3): iii1, 2005
34. Whitcomb DC: Clinical practice: acute pancreatitis. *N Engl J Med* 354: 2142, 2006.[PMID: 16707751]
35. Beger HG, Rau BM: Severe acute pancreatitis: clinical course and management. *World JGastroenterol* 13: 5043, 2007.[PMID: 17876868]
36. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al; International Association of Pancreatology: IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2: 565, 2002.[PMID: 12435871]
37. Charbonney E, Nathens AB: Severe acute pancreatitis: a review. *Surg Infect (Larchmt)* 9: 573, 2008.[PMID: 19216669]

38. Yardan T, Genç S, Baydın A et al. Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(2): 124-128
39. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP*. 2005; 6: 562-7.
40. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2272.
41. Brunicaudi FC, Anderson DK, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Pankreas. In: Fisher EW, Andersen DK, Bell RH, Saluja AK, Brunicaudi FC, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. Schwartz Cerrahinin İlkeleri. 8. Baskı, Çeviren: Geçim İE, Demirkan A, Tarlan Yayıncılık, Ankara. 2008;s:1265-1340
42. Jense EH, Borja D, Al-Refaie WB, Vickers SM. Exocrine Pancreas. In: Sabiston DC, editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012; p:1515-1547
43. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al (Eds), Blackwell Science, Oxford 1998. p.489.
44. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698.
45. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586–90.
46. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH: Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 174: 331, 1990.
47. Sandberg AA, Borgstrom A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP J Pancreas (Online)* 2002;3: 116–125
48. Cruz-Santamaria DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World journal of Gastrointest Pathophysiol* 2012;3:60-70
49. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT). A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245: 745–754

50. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37:2827–39.
51. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:96-104.
52. Hirota M, Inoue K, Kimura Y, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2003, 3.4: 316-322.
53. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of newonset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2010; 105:186-91.
54. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007; 73: 215-20.
55. Akıllı NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short-and long-term outcomes. *The American journal of emergency medicine*, 2014, 32.12: 1476-1480.
56. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32(8): 1757–1762.
57. Felderbauer P, Muller C, Bulut K, Belyaev O, Schmitz F, Uhl W, Schmidt WE. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets-a ray of hope? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97(6): 342–350.
58. Wittel UA, Rau B, Gansauge F, Gansauge S, Nussler AK, Beger HG, Poch B: Influence of PMN leukocyte-mediated pancreatic damage on the systemic immune response in severe acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 2004;49:1348–1357.
59. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil- lymphocyte ratio(NLR) in acute pancreatitis: identifi cation of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 675–681
60. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophillymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14(5): R192.

61. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1): 5–14.
62. Pavlov P, Uchikov P, Murdzheva M, Tuleva S, Tsvetkova T: Main lymphocyte populations and their subpopulations in patients with acute pancreatitis studied in the course of disease (in Bulgarian). *Khirurgiia (Sofia)* 2001;57:4–11.
63. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Casadei Maldini M, Mancini R: Impaired lymphocyte proliferation in human acute pancreatitis. *Digestion* 1997; 58:431–436.
64. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, Morselli Labate AM, Miglioli M: Circulating lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1995; 11:95–100.
65. Gülen B, Sonmez E, Yaylacı S et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World journal of emergency medicine*, 2015, 6.1: 29.
66. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011; 11: 445–452
67. Kahramanca Ş, Özgehan G, Şeker D et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2014, 20.1: 19-22.
68. Lee SK, Lee SC, Park JW et al. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC surgery*, 2014, 14.1: 100.
69. Papachristou GI , Clermont G , Sharma A et al. Risk and markers of severe acute pancreatitis . *Gastroenterol Clin North Am* 2007 ; 36 : 277 – 96 , viii .
70. Meier RF, Beglinger C, Nutrition in pancreatic diseases, *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20 (3): 507-529
71. Miho Sekimoto, JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobili Pancreat Surg* 2006; 13: 10–24.
72. DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23(5): 494-501.
73. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, ark. Akut Pankreatitli Olgu-larımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Sakarya MJ* 2011(1):17-21.

74. Çelikkilek M, Doğan S, Akyol L, et al. Assessment of bedside index for severity in acute pancreatitis in a Turkish population. *Endoscopy Gastrointestinal* 2013;21:05-10.
75. Kim YS, Lee BS, Kim SH, et al. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol.* 2008; 14:2401-5.
76. Koh YY, Jeon WK, Cho YK, Kim JH, Chung WG, Chon CU et al. The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis. *Gut and liver*, 2012, 6.4: 505.
77. Goral V, Berekatoglu N, Mete N. Correlation of Disease Activity, IL-6 & CRP Levels and Leukocytes/Lymphocyte Ratio Among Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System*, 2012.
78. Sozen M, Suher M. Comparison of ranson criteria with paraoxonase, oxidative stress index and CRP in patients with acute pancreatitis. *Pak J Med Sci* October - December 2012 Vol. 28 No. 5 870-873.
79. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2012, 12.4: 337-343.
80. Gürleyik G, Çırpıcı Z.O et al. The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*, 2004, 10.2: 83-88.
81. Woo SM, Noh MH, Kim BG et al. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 2011, 58.1: 31-37.
82. Kylanpää-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-7.
83. Kim BG, Noh MH, Ryu CH et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *The Korean journal of internal medicine*, 2013, 28.3: 322-329.
84. Lange H, Jäckel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*, 1993, 160.6-7: 381-384.

85. Jones MJ, Neal CP, Ngu WS et al. Examination of the prognostic value of leucocyte subsets and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2014, 3.14: S63.
86. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, Tattevin P, Thomas R, Fauchet R, Drenou B. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 2002;18(6): 487–494

