



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**AKUT BİLİER PANKREATİTTE NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ RANSON, İMRİE, BISAP VE
BALTHAZAR SKORLAMA SİSTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILARAK
KLİNİK ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sadıg ŞEKİLİYEV

İSTANBUL/2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**AKUT BİLİER PANKREATİTTE NÖTROFİL/LENFOSİT VE
PLATELET/LENFOSİT ORANININ RANSON, IMRİE, BISAP VE
BALTHAZAR SKORLAMA SİSTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILARAK
KLİNİK ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sadıg ŞEKİLİYEV

Tez Danışmanı: Op. Dr. Emin KÖSE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Cerrahi ihtisasım süresince; bilgi birikimi, klinik tecrübesi ve hayata dair bakışıyla yol gösteren, sabırla cerrahi disiplinin temellerini öğreten değerli hocam Prof. Dr. Servet Rüştü Karahan’a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Eğitim sürecimde mesleki gelişimime katkıda bulunan hocalarım; Prof. Dr. Orhan Yalçın’a, Prof. Dr. Hakan Güven’e ve Op. Dr. Musa Yavuz Eryavuz’a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezin oluşması aşamasında verdiği destekle tezime büyük katkısı olan tez danışmanım Başasistan Op. Dr. Emin Köse’ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas boyunca cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen kıymetli uzman abilerime ve ablalarım, kıdemlilerim olan Dr.Ufuk Arslan ve Dr.Bilal Arslana ve asistanlık döneminin zorluklarını ve güzelliklerini beraber tattığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma ait birçok öğretiyi daha çok küçükken aşıl原因, yoluma ışık tutan ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan babam Sefa Şekiliyev ve annem İrade Muradova’ya, varlığını hep hissettirerek en büyük yoldaşım olan kız kardeşim Vefa Aliyeva’ya sonsuz teşekkür ederim.

Başta bu tez ve asistanlık dönemi olmak üzere tanıştığımızdan beri hayatımdaki tüm zor anlarımı paylaşıp bana destek olan, varlığıyla mutluluk ve güç veren sevgili eşim Fidan Mirzayeva ve dünya tatlısı kızım Asel Şekiliyeva’ya teşekkür ederim.

Sadık Şekiliyev- 2019

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	v
Tablo listesi.....	vi
Şekil listesi... ..	viii
Özet.....	ix
Abstract... ..	xi
1. Girişveamaç.....	1
2.Genelbilgiler	3
Pankreas Anatomi ve Fizyolojisi	3
Akut Pankreatit Tanım ve Epidemiyolojisi.....	5
Akut Pankreatit Patofizyolojisi	5
Akut Pankreatit Etyolojisi	6
Safra Taşları.	8
Alkol... ..	8
Travma.	8
Duktal Tıkanıklık	9
Enfeksiyonlar	9
Metabolik Bozukluklar	10
İskemi.....	10
İlaçlar.....	10
Diğer Nedenler.....	10
Akut Pankreatitte Klinik	10
Tanı.....	10

Semptom ve Bulgular.....	11
Laboratuvar Testleri.....	11
Hematolojik Parametreler	11
Biyokimyasal Parametreler	12
Görüntüleme Yöntemleri	13
Direkt Grafler.....	13
Abdominal Ultrasonografi	14
Abdominal Tomografi.....	14
Perfüzyon BT.....	14
Manyetik Rezonans.	14
Endoskopik ultrasonografi (EUS).....	14
Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi.	14
Skorlama sistemleri... ..	16
Ranson Kriterleri	16
Atlanta Sınıflaması... ..	17
Acute phsycology and chronic health evaluation skoru (APACHE).	18
Modifiye Marshall skor sistem.....	20
Bedside index for severity in acute pankreatitis skoru (BISAP).	20
Modifiye Glaskow-II (İmrie) kriterleri.....	21
Computed tomoghrapy severity index ve Balthazar skoru	22
Akut Pankreatitin Komplikasyonları.....	24
Lokal Komplikasyonlar	24
2.7.1.2. Nekrotizan pankreatit	24
2.7.2. Sistemik Komplikasyonlar	25

2.8. Akut Pankreatitin Tedavisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
Çalışma Dizaynı.	28
Dahil Etme Kriterleri.....	28
Dışlama Kriterleri	29
İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ	63
EKLER.....	64

Kısaltmalar

ALB: Albumin

AP: Akut Pankreatit

APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Durum Değerlendirmesi)

ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu

BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

CRP: C-Reaktif Protein

CTSI (BTSI): Computed Tomography Severity Index (Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi)

ERKP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)

MR: Manyetik Rezonans

MRKP: Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

RDW: Eritrosit Dağılım Aralığı (Red Cell Distribution)

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

USG: Ultrasonografi

TABLO VE GRAFİK

Sayfa

Tablo 1. Akut pankreatit etiyolojisindeki etkenler	7
Tablo 2. Ranson kriterleri... ..	17
Tablo 3. Apachi II skrlama sistemi	19
Tablo 4. Modifiye Marshall skrlama sistemi	20
Tablo 5. Modifiye Glasgow Kriterleri... ..	22
Tablo 6. BT Şiddet İndexi (CTSI) ve Modifiye BT Şiddet İndexi (MCTSI)	23
Tablo 7. BT Şiddet İndexi (CTSI) skorunda mortalite ve komplikasyon oranı.....	23
Tablo 8. Akut pankreatitin komplikasyonları... ..	25
Tablo 9. Hastaların genel biyokimya parameterleri ve demografik bilgileri.....	30
Tablo 10. Tüm hastaların skrlama sistemlerine göre dağılımı... ..	31
Tablo 11. Gruplar arasındaki WBC ve HCT parametreleri.....	32
Tablo 12. Gruplar arasındaki NEU, LYM, PLT, PLO ve NLO parametreleri... ..	32
Tablo 13. Çalışma grupları arasındaki biyokimyasal parametreler.....	33
Tablo 14. Balthazar Skorunun prognostik parametleri... ..	34
Tablo 15. BİSAP skorunun prognostik değerleri.....	34
Tablo 16. Ranson skorunun prognostik değeri... ..	35
Tablo 17. Imrie skorunun prognostik değerleri	36
Tablo 18. NLO ve PLO için etkinlik verileri... ..	36
Tablo 19. NLO değerleri	37
Tablo 20. NLO ile Balthazar skoru arasındaki korelasyon sonuçları... ..	38
Tablo 21. NLO ile BİSAP skoru arasındaki korelasyon sonuçları.....	38

Tablo 22. NLO ile Ranson skoru arasındaki korelasyon sonuçları.....	39
Tablo 23. NLO ile İmrie skoru arasındaki korelasyon sonuçları... ..	40
Tablo 24. PLO değerleri... ..	41
Tablo 25. PLO ile Balthazar skoru arasında korelasyonu sonuçları... ..	42
Tablo 26. PLO ile BISAP skoru arasında korelasyonsonuçları... ..	42
Tablo 27. PLO ile Ranson skoru arasında korelasyon sonuçları... ..	43
Tablo 28. PLO ile İMRİE skoru arasında korelasyon sonuçları... ..	44



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Ana safra yolu ve pankreatik kanal birleşimdeki anatomik varyasyon.....	4
Şekil 2. Grupların NLO dağılımı.....	33
Şekil 3. Grupların PLO dağılımı	33
Şekil 4. NLR ve PLR nin ROC eğrisi	37
Şekil 5. NLO nun mortaliteyi tahmin etme gücü	37
Şekil 6. NLO'nun BISAP skoru ile korelasyon grafiği	39
Şekil 7. NLO'nun Ranson skoru ile korelasyon grafiği.....	40
Şekil 8. NLO'nun Imrie skoru ile korelasyon grafiği.....	41
Şekil 9. PLO nun mortaliteyi tahmin etme gücü	41
Şekil 10. PLO ile BISAP skoru arasında korelasyon grafiği	43
Şekil 11. PLO ile Ranson skoru arasında korelasyon grafiği.....	44
Şekil 12. PLO ile Imrie skoru arasında korelasyon grafiği	45

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Akut pankreatit (AP), pankreas parankiminin inflamatuvar bir hastalığıdır. Tıptaki gelişmelere rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde günümüzde halen kullanılabilecek özgül bir biyokimyasal parametre yoktur. Bu çalışmada amaç AP hastalarında subklinik inflamasyonun bir göstergesi olan nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranlarının (PLO) hastalık şiddetini değerlendirmede ve progresyonunun takibinde bir parametre olarak yararlılığının ortaya konulmasıdır. Veriler daha sonra Ranson, Balthazar, BISAP ve Glaskow-Imrie skorlama sistemleri ile karşılaştırılarak aralarındaki korelasyon değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Acil cerrahi servisine yatırılıp takip edilen, akut pankreatit tanısı konulan 472 hastanın dosyaları geriye dönük taranarak çalışmaya dahiledildi. Hastaların 48. saatteki, hemogram, biyokimya ve CRP değerleriyle Nötrofil/lenfosit oranı ve Platelet/lenfosit oranları hesaplanarak veriler Statistical Package for Social Sciences for Windows 18,0 (SPSS 18.0Inc.) istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Ocak 2016 - Haziran 2018 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Akut Bilier Pankreatit tanısıyla takip ve tedavi edilmiş 472 hasta bu çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 186'sı (%39,4) erkek, 286'sı (%60,6) kadın idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Mortalite olan grupta AP'in prognozunu belirlemek için bakılan hematokrit (HCT), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), trombosit (PLT), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) hafif seyirli veya komplikasyon görülmeyen gruptaki verilere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu.

Hasta grubunun yaş ortalaması mortalite negatif olan grupta $58,5 \pm 18,9$ iken mortal sonuçlar olan grubunun yaş ortalaması $70,8 \pm 13,2$ idi. Letal sonuçlanan hastalık grubunda BUN, kreatinin, albumin (ALB), kalsiyum (Ca), Laktat Dehidrogenaz (LDH), CRP (C-Reaktif Protein), PaO₂ parametrelerinin sınıflamadaki

başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Araştırmamızın sonuçlarına göre Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW), potasyum (K⁺), sodyum (Na⁺), aspartat aminotransferaz (AST) ve glukoz değerleri ise mortalite olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Nötrofil/Lenfosit oranı ortalaması mortalite olan grupta 21.7 ± 17.7 iken mortalite olmayan grupta 7.0 ± 8.8 idi. Hasta grubunda NLO düzeyi yüksek bulunmuş olup, cut-off değeri 4 olarak bulundu (duyarlılık %92.3 ve özgüllük %39.2). Hastalar bu değerlere göre 2 farklı gruba ayrılmış ve daha sonra da skorelama sistemleri ile değerlendirilmeye alınmışlardır. NLO sonuçları Ranson ($p=0.000$), BİSAP ($p=0.002$) ve İMRİE ($p=0.001$) skorelama sistemleri ile pozitif korelasyon gösterirken Balthazar sistemi ile istatistiksel anlamlı uyumluluk bulunamamıştır ($p=0.908$).

Platelet/Lenfosit oranı ortalaması letal sonuçlar bulunan grupta 388.9 ± 287.0 iken komplikasyonsuz seyir gösteren grupta 174.9 ± 144.1 idi. Mortalite grubunda PLO ortalaması anlamlı olarak yüksek olup, cut-off değeri 150 olarak hesaplandı (duyarlılık %76.9 ve özgüllük %53.6). Hasta grupları cut-off değere göre biçimlendirilmiş ve bu veriler de skorelama sistemleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Ranson ($p=0.008$), BİSAP ($p=0.006$) ve İMRİE ($p=0.005$) skorelama sistemleri ile pozitif korelasyon gösterirken Balthazar ($p=0.117$) sistemi ile istatistiksel anlamlı bağlantı bulunamamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda NLO ve PLO'nun biliyer AP tanısında anlamlı değeri olduğu gösterilmiştir. Prognozu öngörmek için kullanılan mevcut skorelama yöntemlerinin birçoğu karmaşık ve değişik zaman aralıklarında tekrarlanmaları gerekmektedir fakat NLO ve PLO'nun prognozu belirleyebilecek kolay ve düşük maliyetli bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır. Biliyer AP'in tanısı ve gidişatı hakkında, klinik kullanımının yararlı olacağı ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Akut pankreatit, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, prognostik faktörler

EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF NEUTROPHIL/ LYMPHOCYTE AND PLATELET/ LYMPHOCYTE RATIO BY COMPARING WITH RANSON, BISAP, IMRIE AND BALTHAZAR SCORING SYSTEMS IN ACUTE BILIARY PANCREATITIS

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreatic parenchyma. Despite advances in medicine it is a major source of morbidity and mortality. Whether its clinic is variable, the pathogenesis has not been understood thoroughly though its etiology has been known. Today there is presently no specific biochemical parameters which can be used in diagnosis and determining the severity. The aim of this study was to determine the usefulness of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLO), a marker of subclinical inflammation in AP patients, as a parameter in the evaluation and progression of disease severity. The data were then compared with the Ranson, Balthazar, BISAP and Glaskow-Imrie scoring systems and the correlation between them was evaluated.

MATERIALS AND METHOD

The files of 472 patients diagnosed with acute pancreatitis who were hospitalized in emergency surgery were retrospectively screened and were included in the study. In 48 hours the hemogram, biochemistry and C-reactive protein values of the patients were recorded into statistical package program for social sciences for Windows 18,0 (SPSS 22.0 Inc).

RESULTS

Between January 2016 - June 2018, 472 patients with acute biliary pancreatitis were included in the study. Of the patients, 186 (39.4%) were male and 286 (60.6%) were female. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender ($p > 0.05$).

Hematocrit (HCT), neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM), platelet (PLT), Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and Platelet/lymphocyte ratio (PLO) results

were found significantly higher in patients groups with mortality rates than in uncomplicated group.

Mean age of the group with mortality was $58,5 \pm 18,9$; mean age of the non-mortality group was $70,8 \pm 13,2$. The success rate of BUN, Creatine, albumin (ALB), calcium (Ca^{+}), Lactate Dehydrogenase (LDH), CRP (C-Reactive Protein) and PaO_2 parameters were found more significantly.

According to the results of our study Red Cell Distribution Width (RDW), potassium (K^{+}), sodium (Na^{+}), aspartate aminotransferase (AST) and glucose values were not significantly different between the groups with and without mortal consequences ($p > 0,05$).

NLR

The mean NLR was $21,7 \pm 17,7$ in the group with mortality and $7,0 \pm 8,8$ in the group without mortality. NLR levels were found remarkable higher in the patients group with lethal outcomes and the cut-off value was 4. (sensitivity 92.3% and specificity 39.2%).

Patients were grouped in 2 different groups according to these values and their relationship were investigated with scoring systems.

The NLR results were positively correlated with Ranson ($p = 0,000$), BISAP ($p = 0,002$) and IMRIE ($p = 0,001$) scoring systems, but no statistically significant differences were found with the Balthazar system ($p = 0,908$).

PLR

The average PLR was $388,9 \pm 287,0$ in the group with mortality and $174,9 \pm$ in the group without mortality.

PLR average were reported significant higher in the patients group with lethal outcomes and the cut-off value was 150.. (sensitivity 76,9 % and specificity 53,6%).

The patient groups were shaped according to the cut-off value and these data were compared with the scoring systems. The results showed a positive correlation with Ranson ($p = 0,008$), BISAP ($p = 0,006$) and IMRIE ($p = 0,005$) scoring

systems, but no statistically significant correlation was found with Balthazar system ($p=0.117$).

CONSEQUENCE:

NLO and PLO, which have been shown the rise in inflammatory diseases and have prognostic significance, were demonstrated significance in the diagnosis of acute pancreatitis.

It is concluded that both of parameters are easily and low cost methods to determine the prognosis.

In the prediction of prognosis some scoring systems required 48 hours but however this method can recognise earlier.

KEY WORDS: Acute pancreatitis, neutrophile / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, prognostic factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) inflamatuvar bir hastalık olup hafif karın ağrısından başlayarak multipl organ yetmezliği ve letal sonuçlara kadar ilerleyebilen bir klinik prezentasyonlar tablosudur. İnsidansının 74/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. En sık görülen neden biliyer hastalık (% 71.4), idiyopatik (% 12), ERCP sonrası (% 6.6) ve alkol (% 5.5) olarak saptanmıştır (1).

Genel olarak digestiv zimojenlerin intraasiner hücre aktivasyonuna neden olması ve bu aktivasyon sonucunda da amilaz, lipaz gibi enzimlerin otodigesyonu başlatması ile karakterize bir hastalıktır (2).

Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve revize edilmiş Atlanta Sınıflandırması, aşağıdaki üç özelliğin en az ikisinin varlığının akut AP tanımı için gerekliliğini belirtmektedir:

- 1) Karakteristik karın ağrısı,
- 2) Serumda pankreas enzimlerinin normalin 3 katı üzerinde olması ve
- 3) Spesifik bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları (ancak transabdominal ultrasonografik veya manyetik rezonans bulgularını da içerebilir) (3,4).

Akut pankreatitin klinik şiddetini ve prognozunu belirlemek için günümüzde çok çeşitli skorum sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde klinikte en sık kullanılan skorum sistemi Ranson skorum sistemidir. Bu sistemde mortaliteyi veya morbiditeyi tahmin edebilmemiz için 48 saat beklenmesi dezavantaj olarak değerlendirilmektedir (5).

Endojen inflamatuvar mediyatörlerin AP patogenezinde önemli rolleri vardır. Bunların en iyi bilinenlerinden biri olan interlökin-6 (IL-6) inflamasyona ve travmaya erken tepki olarak ortaya çıkar ve başta CRP olmak üzere karaciğerde akut faz proteinlerinin yapılmasına sağlar. Hafif ve şiddetli olguları ilk 24 saatte prognoze etmede yardımcı olan diğer bir enflamatuvar belirteç prokalsitonindir. Çalışmalarda duyarlılığın %89 ve özgüllüğün %82 olduğu belirtilmiştir (8,9).

Akut pankreatit günümüzde önemli morbidite ve mortaliteye yol açtığından yukarıdaki skorlamalar ve inflamatuvar mediyatörler sayesinde AP şiddetinin önceden belirlenmesi çok önemlidir. Böylece erken tanı ve tedavi ile mortalite azalmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız NLO ve PLO'nın AP'in erken dönemde prognozunu belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilirliğini test etmek ve diğer skorlama yöntemleri ile karşılaştırarak üstünlüğünü ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

PANKREAS ANATOMİSİ

Erişkin insanda pankreas bezi ortalama 100g ağırlığında olup, sol lateralden dalağa, sağ yandan duodenumakomşu olmakla beraber retroperitonda mide posteriorunda lokalize transvers uzanım gösteren bir parenkimatöz organdır (10).

PANKREAS BÖLÜMLERİ

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde, kuyruk ve uncinata process olarak 5 bölüme ayrılır (10).

PANKREASIN DAMARLARI

Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir. Dallarının pankreas etrafındaki anastomozu, genellikle pankreasın güvenli arteriyel beslenmesini sağlayan kollateral dolaşımı sağlar.

Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür. Superior mezenterik ven splenik venle birleşerek portal veni oluşturur (10).

PANKREASIN LENFATİKLERİ

Lenf kanalları genellikle damarlara paralel uzanım gösterir. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine dökülür. Bazı lenfatik kanallar ise pankreastan çıkıp direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir (10).

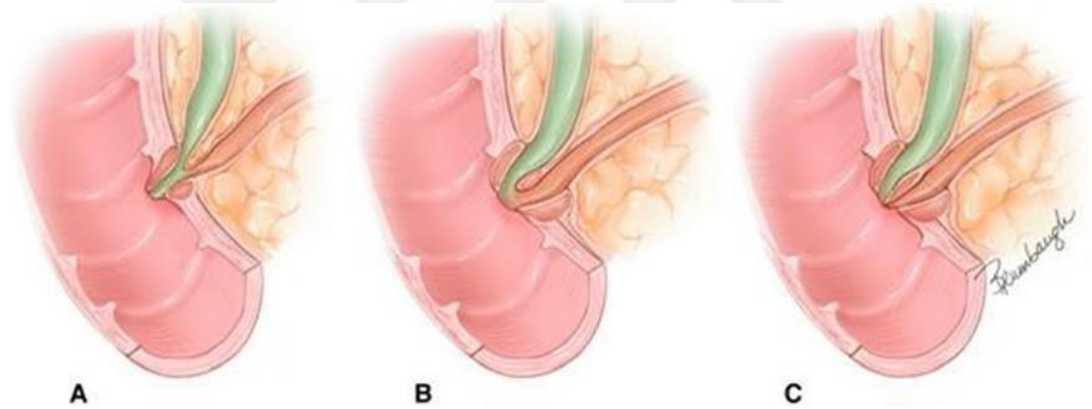
PANKREASIN SİNİRLERİ

Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (10).

PANKREASIN KANALLARI

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır (Şekil 1). Yaklaşık 15-20cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapında olup 15-20 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak da adlandırılan aksesuar kanal ise baş kısmını drene edip daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır, %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır. Wirsung kanalı genellikle küçük veya yoktur.

Ortak kanal terimi koledok ve pankreatik kanal arasındaki ilişkiyi tanımlar. Şekil 1-den de anlaşıldığı gibi ortak kanal A'daki gibi uzun ve ya B'deki gibi kısa olabilir. Daha nadir olarak da C'deki gibi ayrılarak duodenuma açılır. Ortak kanal, safra yolundaki taşlar nedeniyle çok fazla dikkat çekmiştir. AP'in oluşum mekanizmasını bu hipotez açıklamaktadır.



Şekil 1. Ana safra yolu ve pankreatik kanal birleşimindeki anatomik varyasyon (10).

PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas hem endokrin hem ekzokrin salgı fonksiyonları olan bir bezdir. Pankreasın ekzokrin salgısı Langerhans adacıklarındandır ve hayati önem taşıyan insülin, glukagon ve somatostatin gibi hormonlar salgılanır. Adacıklarda 3 tip hücre bulunur.

Beta hücreleri %70-80'ini oluşturur ve insülin salgılar. Alfa hücreleri glukagon salgılar ve adacıkların % 15'sini oluşturur. Delta hücreleri ise % 5'lik kısmını oluşturur ve somatostatin salgırlar. Bundan başka pankreasta polipeptid üreten PP hücreleri de mevcuttur(10).

Pankreasın ekzokrin salgı ünitesi asinüstür. Asinüslerden günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik, alkali (pH: 8-8.3) olan salgı salgılanır. Bu salgının içeriğinde yirmiden fazla sindirim enzimi bulunmaktadır. Artan bikarbonat konsantrasyonu ile mideden duodenuma geçen kimusun nötralizasyonu sağlanır (11).

AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin pankreas dokusu içinde aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendini sindirmesi sonucu (otodijesyon) oluşan enflamatuar bir hastalıktır. AP 1992 yılında Uluslararası Akut Pankreatit Sempoziyumu'na göre, bölgesel dokularda ve diğer bazı organlarda değişikliklerle karakterize, pankreasın akut inflamasyonu olarak da tanımlanır (1).

Bu hastalık hafif derecede enflamasyondan pankreatik nekroza kadar giden geniş bir yelpazede değişik süreçleri olan bir süreçtir. Mortalitesi % 20-30'lara ulaşabilmektedir. Ancak olguların birçoğunda hastalığın mortalitesi % 1'in altındadır ve destek tedavisi ile iyileşme gösterir (2).

National Hospital Discharge Survey Anketinden alınan verilerde, AP tanılı hasta sayısı 1998'de her 100.000 olguda 40 iken 2002'de bu rakam 70'e yükselmiştir. Bu hastalık için vaka ölüm oranı zamanla azalsa da, toplum için genel nüfus ölüm oranı değişmemiştir (12).

Akut Pankreatit Patofizyolojisi

Pankreatitin patofizyolojisinde 3 ana gidişat mevcut;

- 1) ödem
- 2) inflamasyon
- 3) parankimal hücre hasarı.

Enflamasyon tripsinojen ve zimojen gibi pankreatik enzimlerde premature aktivasyon oluşturarak pankreatik dokunun otodijesyonuna (kendi kendini sindirme) ve hücre yıkımına neden olmaktadır. İlk etapta inflamatuvar fazda lokalize, fokal pankreatik hasar ve ödem meydana gelir. Ciddiyetin artmasıyla inflamasyon jeneralize boyut alır ve çevre yağ dokuya ve parankime yayılarak pankreas dokusunun nekrozuna neden olur. İkinci fazda yayılan inflamasyon pankreatik kanallarla birlikte damarsal yapılarda nekroz ve kanamalara yol açabilir. Pankreas dokusunun % 30'undan fazla nekroz beraberinde artan mortalite ve morbiditeyi de getirir (13).

Hasarın üçüncü fazı en ciddi durum olan multiorgan yetmezliğidir. Sonuç olarak bu durum sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilir ve bu da multiorgan yetmezliğine gidebilir. Budurum sepsis benzeri tepki ile miyokard depresyonu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve böbrek yetmezliği (BY) gibi sonuçlara neden olabilir (13).

Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatitin birçok etyolojik nedenleri vardır. Ancak vakaların % 80'ine safra taşları ve alkol neden olmaktadır. Diğer nedenler ise Tablo 1'de verilmiştir (14).

Tablo 1. Akut pankreatit etiyolojisindeki etkenler (14).

Safra taşları	
Alkolizm	
Travma	• Künt Travma • Delici kesici aletle oluşmuş travma • Cerrahi girişimlere bağlı oluşmuş travma
Otoimmün	
Enfeksiyonlar (virüs, bakteri, parazit)	
İlaçlar	• Kortikosteroidler • Tetrasiklin • Azatiopirin • Sülfonamidler • Klorotiazid • Östrojenler • Furosemid
Metabolik nedenler	• Hiperlipidemi • Hiperparatroidi
Duktal obstrüksiyon	
İskemi	
İdiyopatik	

Safra Taşları

Safra taşları ile pankreatit arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Açıklanan teoriler içerisinde ‘ortak kanal teorisi’ önemli yer tutmaktadır. Bu teoriye göre safra taşları ortak kanalın distaline oturmakla safra tıkaçı oluşturmaktadır. Pankreatik kanala safra reflüsü sonucunda pankreatik enzimleri aktifleştirmesi ya da doğrudan pankreas hücrelerine etkisi sonucunda pankreatit tablosu oluşturduğu öngörülmektedir. Biliyer pankreatit öyküsü olan hastaların kolanjiografik incelemesinde %90 hastada ortak kanal saptanırken, pankreatit öyküsü olmayan ancak safra taşı saptanan hastalarda bu oran %20’lerde kalmıştır. Bu durum ortak kanal teorisini desteklemektedir.

Biliyer pankreatit gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Bunlar; kese içerisinde çok sayıda multiple milimetrik taşların varlığı, koledok taşı, sistik kanalın geniş olması, koledok-Wirsung açısının geniş olması, ortak kanalın uzunluğunun 5 mm’den büyük olmasıdır. Bu durumlar pankreatik kanala safra reflüsüne zemin hazırlar ve pankreatit gelişimini kolaylaştırır (14).

Alkol

Alkolün birçok farklı mekanizma ile AP’e yol açtığı bilinmektedir. Bu ilişkiyi açıklamaya çalışan farklı hipotezler mevcuttur.

- Kronik alkol alımına bağlı pankreasta protein tıkaç oluşumu
- Pankreatik sıvının damar dışına çıkması ve oddisfinkterinde spazma bağlı pankreasın ekzokrin salgısının artması, pankreatik kanal içindeki basıncın artması ve duktal geçirgenliğin artışı
- Alkolün serbest oksijen radikallerini tetiklemesi sonucu (15).

Travma

Pankreasa ait iki çeşit travmapankreatite yol açmaktadır: ameliyatlar ve endoskopik retrogradkolanjiopankreatografi (ERCP).

Abdominal cerrahi girişimlerde doğrudan pankreas dokusuna travmanın yanı sıra uzak cerrahi girişimlerin sistemik bazı etkilerinden dolayı da pankreatit

oluşa bilmektedir. Özellikle koroner bypass grefti sonrası oluşan pankreatikiskemi buna örnektir. Kapak replasmanına bağlı oluşan küçük embolilerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir (15).

ERCP, safra yolları ve pankreas kanallarının değerlendirilmesinde sık kullanılan invazif bir yöntemdir. Bu işlem esnasında aşırı manipulasyon, sfinkterotomi, irrigasyon veya kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması pankreatit gelişiminde rol oynamaktadır (15).

Son zamanlarda araç içi trafik kazalarında emniyet kemeline bağlı travma sonrası pankreatik yaralanmalar ve pankreatitolguları da bildirilmiştir. Künt karın travmalarından sonra % 1-3 oranında AP görölmektedir (16).

Abdominaltravmalar çok rastgelinmese de %17 vakada amilaz ve lipaz seviyelerinde artışa, %5 oranında ise pankreatite neden olabilir. Özellikle penetrankarın yaralanmalarında (bıçak, kurşun vs.), künt travmalara göre daha sık AP gelişmektedir (17).

Duktal Tıkanıklık

Farklı nedenlerle oluşan kanal darlıkları, pankreas başı tümörleri, penetre olmuş duodenal ülserler, afferent loop sendromugibi sebepler duktalobstruksiyon oluşturarak pankreatite neden olabilmektedirler. Pankreas divisum ise pankreas kanallarının anatomik anomalisidir ve yine pankreatit nedeni olarakta karşımıza çıkabilmektedir (15).

Enfeksiyöz ajanlar ve toksinler

Birçok enfeksiyöz ajanAP etiyolojisinde yer alır ve genelde hafif seyredir. Viral sebepler (EbsteinBarr virüsü, Coxsackie virüsü, Echovirüsler, Varisella Zoster virüsü, İnsan immün yetmezlik virüsü, Kızamık virüsü), bakteriyel sebepler (Mycoplasma Pnömoni, Salmonella, Campylobacter ve Mycobacterium Tuberculosis) AP'e neden olur. Ascaris yumurtaları duodenal papilladan geçerek AP'e neden olabilir. Edinsel immün yetmezlik gibi durumlarda gelişen AP genelde fırsatçı infeksiyonlara bağlı olup morbiditesi ve mortalitesi yüksek seyredir (17).

Metabolik Bozukluklar

Uzun süre devam eden hiperkalsemi AP'a neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra primer hiperparatiroidi, vitamin D intoksikasyonu, By-pass cerrahisi esnasında yüksek doz Ca⁺ uygulanması, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve total paranteral nutrisyon (TPN), şilomikronların 1000 mg/dl'nin üzerinde olması pankreatit için risk oluşturmaktadır (18).

İskemi

Pankreasta kan dolaşımı bozukluğuna neden olan hastalıklar iskemiye ve dolayısı ile de pankreatite neden olabilmektedir. Miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu, çölyak arter stenozu gibi durumlar iskemiye yol açarak p ancreatite neden olabilirler (13).

İlaçlar

Birkısım ilaçlar hiperamilazemi ve pankreatit tablosuna neden olabilmektedir. Avrupa'da yürütülen çalışmaların sonucu olarak ilaca bağlı pankreatit gelişimi oranı % 0.3-%0.5 olarak saptanmıştır (19).

Diğer Nedenler

Bilinen bazı otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus, primerbiliyer siroz vs), gebelik, vaskülitler, akrep zehiri gibi durumların da pankreatite yol açabileceği bildirilmiştir (15).

Çok rast gelinmese de pankreasa bası yapan iyi huylu veya malign kitleler de AP'ye neden olabilir. Benign veya malign pankreatobilier tümörü olan hastaların % 5-14 de belirgin AP olduğu tahmin edilmektedir (20).

Akut Pankreatitte Klinik

2.5.1.Tanı

Akut pankreatit tanısı aşağıdaki üç bulgudan ikisinin pozitif olması ile konulur.

- Hastada pankreatitin tipik ağrısının bulunması
- Serum amilaz-lipaz seviyelerinin en az üç ölçümde normalden yüksek çıkması
- Abdominal Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Ultrasonografide (USG) AP'in karakteristik bulgularının olması (21).

Semptom ve Bulgular

Başvuru anında hastaların genellikle en önemli şikayeti ağrıdır. Çoğu zaman bulantı ve kusma da eşlik eder. Fizik muayenede üst karında yaygın hassasiyet ve defans mevcuttur (22).

Tipik olarak hastalar öne eğilerek ağrıyı azaltmaya çalışırlar. İnguinal ligamentin altındaki mavimsi renk değişikliği (Fox belirtisi), periumblikal alanda ekimoz (Gullen bulgusu) ve karın yan tarafında ekimoz (Gray Turner bulgusu) geç dönemde ortaya çıkarlar. Bu bulguların mevcudluğu karın içi-retroperitona kanama ve/veya şiddetli nekrotizan pankreatite işaret eder. Sarılık sık görülen bir bulgu olmamasına rağmen görüldüğünde pankreasın ödem etkisi ile safra kanallarına bası yaptığını gösterebilir.

Akciğer bulguları hastaların %10 kadarında ortaya çıkar ve bulgular hipoksemiden ARDS'ye kadar uzanan bir yelpazede olabilir. Plevral efüzyon sık görülen bir bulgudur ancak 2 cm'den büyük olanlar, pankreatoplevral fistülden şüphelenmeyi gerektirir (21).

Laboratuvar Testleri

Hematolojik Parametreler

Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO)

İnflamasyonun bazal hücrelerinden olan lökositler birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Akut inflamatuvar olaylarda nötrofil sayısının artmasının yanı sıra akut strese bağlı lenfosit sayısındaki azalma da bağışıklık sistemindeki değişiklikleri yansıtan bir durumdur. Son yıllarda hem akut inflamasyonda yükselen nötrofil sayısını hem de akut stres durumunda azalan lenfosit sayısını kapsayan bir indeks kullanılmaya başlamıştır. NLO denilen bu indeks farklı çalışmalarda diğer belirteçlerle beraber kullanılmış olup inflamatuvar durumun en iyi göstergesi olarak kabul görmektedir (23,24).

Platelet / Lenfosit oranı (PLO)

Bilindiği gibi Apenflamatuvar bir süreçtir. PLO, beyaz küre (BK), sedimentasyon, CRP, NLO gibi sistemik inflemasyonu gösteren parametrelerden biri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca trombositler, hemostaz ve trombozda belirgin bir görevin ötesinde, inflamatuvar reaksiyonları ve bağışıklık tepkilerini desteklemeye ve module etmeye yardım eder. PLO, kolay bakılabilen ve kolay değerlendirilebilen bir belirteçtir (25,26).

Biyokimyasal Parametreler

Amilaz ve lipaz bakılması pankreatit tanısında en sık kullanılan testlerdir. Ancak sensitivite ve spesifiteleri yetersiz olduğu için altın standart değildir (21).

Ektopik gebelik, makroamilazemi, parotit, renal yetmezlik, mezenter iskemi, bağırsak obstrüksiyonu/enfarktı, perfore duodenal ülser, ve diğer nedenlere bağlı akut peritonit kliniğinde veya sağlıklı bireylerde de amilaz değeri yüksekliği tespit edile bilmektedir (16) .

Serum amilaz değeri hastaların çoğunda 6-12 saatte yükselir, 12-72 saatte maksimum değere ulaşır. Buna bağlı olarak 24-48 saaten sonra bakılan amilaz değeri daha sensitiftir. Bunun yanında amilaz değerinin yükseklik derecesi ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon yoktur (13).

Yarı ömrü 10 saat olup kanda yaklaşık 10 gün süre ile yüksek olarak ölçülmektedir. Özgüllüğü % 20-60 arasında seyrederken duyarlılığı % 75-90 arasındadır. On günden uzun süren yükseklikleri AP'in komplikasyonların ıakla getirmelidir (27).

Akut Pankreatit varlığında lipaz 4-8 saatte yükselmeye başlar ve 24 saatte pik yapar. Düzeyleri amilazdan daha uzun süre yüksek kalır (8-14 gün). Bu durum geç pankreatitlerde daha yüksek sensitivite sağlar. Ancak lipaz da amilaz gibi yeterince sensitif ve spesifik değildir. Lipazı yükselten farklı nedenler de mevcuttur. Ancak buna rağmen lipaz, amilaza göre daha spesifiktir denilebilir. Son çalışmalar lipaz değerinin kullanımını amilaza göre daha değerli bulmaktadır. Hastalığın şiddeti ile amilaz ve lipaz değerlerinin yükseklik derecesi arasında korelasyon yoktur. Bunun yanında amilaz/lipaz oranı pankreatitin spesifik nedenini bulmakta değerli bulunmamıştır (15).

C-Reaktif protein (CRP)

CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktandır. Genelde akut faz yanıtının 6. saatinde normal sınırın üstüne çıkar ve 48. saatte pik değerine ulaşır (28).

İlk 24-48 saatte bakılmakla yanaşı AP'e spesifik değildir. Birçok inflamatuvar süreçte yüksek olabilmektedir. CRP'nin >150 mg/dl olması, şiddetli pankreatit lehine olarak düşünülmektedir. Spesivitesi % 73, sensitivitesi %71 olup, inatçı yükseklik durumunda pankreas nekrozunu işaret edebilir (29).

Görüntüleme Yöntemleri

Direkt Grafiler

Düz grafilerin pankreatitteki yeri sınırlıdır. Ayakta direkt karın grafisi ve akciğer grafisi intestinal obstuksiyon ve perforasyonu ekarte etmekte yardımcı olur. (30).

Abdominal Ultrasonografi

Biliyer pankreatitli hastalarda safra taşlarını göstermede kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Kolesistolitiyazisi göstermede sensitivite %95 iken, koledokolitiyaziste bu oran %50'e kadar düşmektedir. USG aynı zamanda pankreastaki ödem nedeniyle oluşan hipoekoik yapıyı ve bez büyümesini gösterebilir. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, wirsung kanalında genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar USG bulguları olarak sayılabilir. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yollarının diğer patolojileri hakkında da bilgi almamıza yardımcı olabilir (31).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, nekrozun görüntülenmesinde ve pankreatitin tanısında en yararlı yöntem olarak kabul edilmektedir. AP'in BT'deki bulguları hafif olgulardaki normal bir görünüm ile hastalığın derecesiyle korele olarak nekroz görüntüsüne kadar değişebilir. Çalışmalara göre BT'nin AP tanısındaki hassasiyeti %87-90 ve özgüllüğü %90-92 olarak saptanmıştır (32).

Perfüzyon BT

BT'ye göre daha az kontrast kullanımı söz konusudur. Reversible iskemik dokuyu irreversible olandan ayırt edebilir. Yapılan bir çalışmada AP'nin erken döneminde pankreatik nekrozunun tanınmasını sağladığı sonucu ortaya çıkmıştır (8).

Magnetik rezonans (MR) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP)

Gadolinumlu manyetik rezonans (MR) pankreatik nekrozun tanınmasında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde yardımcı bir tetkiktir.

Peripankreatik alanda mevcut olan sıvı koleksiyonu likefaksiyonun nekrotik alanlardan ayırımında yardımcı olabilmektedir. BT ile kıyaslandığında dezavantajları MR ın çekim prosesinin uzun olması, hastaların monitorize iken çekim makinesine girememesi, nefeslerini tutmada zorlanmasıdır (33).

T2 sekanslı çekimin gelişmesi ile biliyer duktusların ve pankreatik kanalların görüntülenmesine imkan sağlamıştır. Bu gelişme manyetik rezonans

konajiopankreatografinin (MRCP) endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yerine noninvazif bir test olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır. MRCP'nin koledok taşını saptamadaki sensitivite ve özgüllüğü % 90'ın üzerindedir.

MR görüntüleme, şiddeti değerlendirmede BT'den daha üstün değildir (34).

Endoskopik ultrasonografi (EUS)

Pankreatik ve biliyer kanalları değerlendirmede oldukça faydalıdır. Şiddetli pankreatitte, mikrolithiazis, biliyer çamur ve periampuller lezyonları göstermede kullanılabilir. Tekrarlayan idiyopatik pankreatit vakalarında da yararlı olabilir (35).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP)

Pankreatitin tetkik ve tedavisinde kullanılan diğer bir metod da ERKP dir. Safra yollarındaki patolojileri değerlendirmede ve koledok taşlarının temizlenmesinde ERKP yeri tartışılmazdır. Acil ERCP endikasyonları tercihen başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde ciddi biliyer pankreatitli, koledokolitiazis ve kolanjitli hastalardır. Kendisi AP'nin tedavisi olduğu halde komplikasyonunun da AP olması dezavantajı sayılmaktadır (21).

SKORLAMA SİSTEMLERİ

Birçok skarlama sistemleri geliştirilmesine rağmen henüz hiçbir i mükemmel ve yeterli değildir. Hastaların kliniğe dayanarak değ erlendirilmesi daha ön planda gelmektedir. Skarlama sistemlerinin çoğu yetersizkalmakta ve tamamlanmaları için 48 saati doldurmaları gerekmektedir (36,37).

Ranson Kriterleri

1974 Yılında Ranson ve arkadaşları tarafından oluşturulan AP'nin ş iddetini belirlemede kullanılan bir puanlama sistemidir (29).

Kullanılan 11 kriteri vardır, 5'i müracaat, 6'sı sonraki 48 saat içinde değ erlendirilmektedir. Max değ eri 11'dir. 0 veya 1 Ranson skoru prognozun hafif olduğunu ve mortalite ihtimainin düşük olduğunu ö ngö rmektedir. 3 veya daha yüksek bir puan ş iddetli AP'i ve muhtemel mortalite oranının yüksekliğini tahmin eder. Ş iddetli AP'te herhangi bir organ yetmezliğı veya psödokist, apse ya da nekroz gibi lokal pankreas komplikasyonlarının varlığı ile mortalite oranı da yükselir. Ranson kriterlerinin bir sınırlaması, diğ er puanlama sistemlerinin duyarlılık ya da özgüllük bakımından üstün olduğudur, 2016'da yapılan meta-analizde skarlama sistemini sensitivitesi %90, spesifitesini %67,4 olduğ u vurgulanmıştır (38).

Yapılan bir çalışmada CT ş iddet oranı belirleme yöntemi ile Ranson skarlama sistemi karşılaştırılmış ve Ranson skarlama sisteminin sensitivitesinin CT ş iddet belirleme sistemine nazaran düşük olduğ u (%40.9 ve %64.2) kanaatine varılmıştır. Ama aynı çalışmada Ranson sistemin spesifikliğı daha yüksek (%93.4 ve %84.5) olarak kanıtlanmıştır (39).

Tablo 2. Ranson kriterleri (39).

PARAMETRELER		BİLİYER PANKREATİT	NON- BİLİYER PANKREATİT
GELİŞ	Yaş	>70	>55
	WBC (mm3)	>18000	>16000
	Glukoz (mg/dl)	>220	>200
	LDH (IU/dL)	>400	>350
	AST (IU/dL)	>250	>250
48.SAAT	Hematokrit düşüşü	>%10	>%10
	BUN artışı (mg/dl)	> 2	> 5
	Serum Ca (mg/dl)	<8	<8
	PaO2 (mmHg)	<60	<60
	BE (mEq/L)	>5	>5
	Sıvı sekestrasyonu (ml)	4000	6000

İki veya ikiden azı pozitifse % 1

- 3 veya 4'ü pozitifse % 16
- 5 veya 6'sı pozitifse % 40
- 7 veya 8'i pozitifse % 100 olarak öngörülmektedir. Skor arttıkça mortalite oranı da artmaktadır (37).

Atlanta Sınıflaması (2013 Revizyonu)

İlk olarak 1992 de Georgia Atlanta senpozyumunda tanımlanmıştır. Retrospektif olması, organ yetmezliği süresi belirtilmemiş olması ve lokal komplikasyonların mortalite üzerine etkisinin olmaması gibi fikirleri barındırması bu skarlama sistemine karşıt görüşlerin çoğalmasına neden oldu. Bu yüzden 2012 de Atantada skarlama sistemi yeniden revize edilerek son haline getirildi (4).

Bu skarlama sistemi diğersınıflamalar gibi tek bir tablodan ibaret değildir.

Atlanta Sınıflamasına Göre AP'nin Klinik prezentasyonu aşağıdaki gibidir.

Hafif:

- Lokal komplikasyon ve organ yetmezliği de yoktur

Orta:

- Lokal ve/veya peripankreatik sıvı kolleksiyonu
- ☐ Pankreatik-peripankreatik nekroz (Steril, enfekte)
- Geçici organ yetmezliği (<48 saat)

Ağır (Organ Yetmezliği):

- ☐ Erken (ilk 1 hafta)
- Geç

Organ yetmezliği parametreleri:

- Şok sistolik kan basıncı < 90 mmHg
- Akciğer yetmezliği PaO₂ < 60 mmHg
- Böbrek yetmezliği kreatinin > 2mg/dl
- Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması (>500 ml /24 saat) (4).

APACHE2 Skoru (Acute Physiology And Chronic Health Examination)

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen genel durumu orta veya ağır olan hasta grupları için geliştirilmiş bir skora sistemidir. Günlük olarak her gün hesaplanmakta olup; iyi bir negatif prediktif değeri ve orta derece pozitif prediktif değeri vardır. Ranson ve Imrie skoruna göre daha fazla parametrenin kullanılmış olması ve daha karmaşık olması dezavantaj gibi gözükse de ilk 24 saat içinde kullanılıyor olması avantaj olarak öne çıkmaktadır. Düşük skor değeri hafif bir atığı gösterirken, yüksek değerler ciddi pankreatiti göstermektedir. Skor<8 ise mortalite <4%, skor>8 ise mortalite %11–18 dir (7,43).

Başka bir çalışmada APACHE 2 skorunun pankreatik nekrozu (93.33% ve 96.15%), organ yetmezliğini (92.86% and 96.15%) ve yoğun bakım ihtiyacını (92.31% ve 95.8%), göstermede yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değerleri şöyle bulunmuştur (41).

Tablo 3. APACHE II skoru sistemi (43).

	Yüksek değerler					Düşük değerler			
Fizyolojik değişiklikler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal ısı (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.0
TA (mm hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	PO ₂ <55
Arterial ph	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.1
Serum HCO₃	≥52	41.5-1.9		32-40.9	23-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mmol/l)	180	160-179	155-159	50-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasyum (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Kreatinin (umol/l)	≥350	200-340	150-190		60-140		<60		
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
WBC (x1000 /mm³)	≥40		20-39.9	15-19.9	30-14.9		1-2.9		<1
GKS	=15								

B.					
Yaş	Puan	Ek hastalık	Elektiv cerrahi	Non operativ ve acil cerrahi girişim yapılanlar	APACHE II score: her hangi bir A + B + C
≥ 44	0	KC: Biopsi ile kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon ve ya hepatik yetmezlik bulguları	2	5	A: APS score
45–54	2	İstirahatte anjina	2	5	B: yaş
55–64	3	Solunum: Hiperkapni, Pulmoner hipertansiyon.	2	5	C: kronik hastalık puanı
65–74	5	Kronik diyaliz hastası	2	5	
≥ 75	6	İmmüdepresif hastalar	2	5	Total apache II

Modifiye Marshall skoru

Persistan Multiorgan Yetmezliği: 2 veya daha fazla organ sisteminde, 48 saatten daha uzun süren yetmezlik sözkonusudur. Herhangi bir sistem skorunun >2 olması organ yetmezliği varlığını belirtir (Tablo 4) (42).

Tablo 4. Modifiye Marshall skarlama sistemi (42).

Organ sistemleri	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirator (PaO2/FiO2)	>400	301-400	201-400	101-200	<101
Renal (Serum kreatinin mg/dl)	<1,4	1,4-1,8	1,8-3,2	3,2-4,5	>4,5
Kardiyovasküler (sistolik kan basıncı, mm Hg)	>90	<90 Sıvı replasmana cevap var	<90 Sıvı replasmana cevap yok	<90 Ph<7,3	<90 Ph<7,2

Bedside Index for Severity in acute pankreatitis skoru (BISAP)

2008 yılında, mortalite ihtimali yüksek olan hastaların belirlenmesi amacıyla BISAP skorlama sistemi ortaya konulmuştur. Bu skorlama sistemi 5 bileşenden oluşturulmuş olup, bunlar:

- BUN (kan üre azotu) > 25 mg/dL
- Mental durum bozukluğu olması (Glasgow Koma Skalası <15)
- SIRS* bulguları gelişmesi.

SIRS: aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin pozitif olması olarak tanımlanır.

- a) Kalp hızı > 90/ dk
- b) Solunum sayısı > 20/dk veya arteriel $PCO_2 < 32$ mmHg
- c) Vücut ısı < $36^{\circ}C$ veya $> 38^{\circ}C$
- d) Lökosit sayısı < 4000 > 12000 veya bazofil sayısında % 10'dan fazla artış
- Yaş > 60 olması,
- Plevral efüzyonun olması

Her parametre =1 puan

Puan > 3 ve üzeri hastalarda mortalite oranları yüksektir (6).

Skorlama sisteminin prediktiflik değerlendirilmesi farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bazı çalışmalarda özgüllüğü % 61,9 iken spesifitesi %72,1 bulunmuştur (44).

Başka bir çalışmada ise duyarlılığı 56% iken spesifitesi 91% olmuştur (45).

Modifiye Glaskow -II (Imrie) kriterleri

8 parametreden oluşan Ranson skorlama sisteminin bir modifikasyondur. Bu skorlamada da >3 olması, kötü prognozu göstermektedir. Benzer duyarlılığa sahip olan bu iki skorlama sisteminin dezavantajı; hasta prognozu hakkında bilgi alabilmek için 48 saat bekleme zorunluğu olmasıdır (8,29,46).

Tablo 5. Modifiye Glasgow Kriterleri (46).

YAŞ	>55	+ 1
WBC	>15000 mm³	+ 1
LDH	>600 mg/dl	+ 1
BUN	>16 mmol.l ve ya 45 mg.dl	+ 1
PaO₂	<60 mmHg	+ 1
Albumin	<3.2 g/l	+ 1
Kalsiyum	<8 mg /dl	+ 1
Glukoz	>180 mg /dl	+ 1

Bir çalışmada prognozu belirlemede Ranson skorlamasından zayıf spesifiteye ve sensitiviteye sahip olduğu vurgulanmıştır. Şöyleki Ranson skorlamasının sensitivitesi %91.2 ve spesifitesi % 74.4% iken İmrie’de bu oran % 74,4 ve % 71,1 olmuştur (47).

MODİFİYE BT ŞİDDET ENDEKSİ (Computed tomography severity index (CTSI) ve Balthazar skoru

1990 yılında Balthazar ve ark. tarafından pankreastaki nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı koleksiyonları aşikar etmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Yapılan bir çalışmada BT şiddet indeksi >5olan hasta grubunda <5 olanlardan ölüm riski 15 kat, hastanede kalma süresi 17 kat, komplikasyon geçirme riskinin 8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (48,49) .

2004 yılında Morteale ve ark. tarafından modifiye BT şiddet indeksi geliştirilmiştir. Bu yöntemde de BT bulguları kullanılarak pankreastaki ödem ve peripankreatik sıvı birikimi ile nekroz olup olmadığı değerlendirilerek AP’nin gidişatı hakkında bilgi vermesi amaçlanmıştır. Hastane yatış süresini tahmin etmede, cerrahi müdahale ve antibiyotik ihtiyacını belirlemede, organ yetmezliği gelişme riski ve mortaliteyi göstermede Balthazar skorlama sisteminden daha başarılı bulunmuştur (50).

Tablo 6. BT Şiddet İndexi (CTSI) ve Modifiye BT Şiddet İndexi (MCTSI) (50).

Bulgular	CTSI (0-10)	MCTSI (0-10)
Normal pankreas	0	0
Fokal veya diffüz pankreatik büyüme	1	2
Peripankreatik enflamasyon	2	2
Tek peripankreatik sıvı koleksiyonu	3	4
İki veya daha fazla peripankreatik sıvı koleksiyonu	4	4
Nekroz		
Yoktur	0	0
< %30	2	2
%30-%50	4	4
>%50	6	4
Ekstrapankreatik komplikasyonlar	0	2

CTSI Balthazar skoruna pankreatik nekrozu ekleyerek oluşturdukları bir skorlamadır. Minimum skor 0, maksimum skor 10 olup bu skorlara göre pankreatit şiddeti tahmin edilir :

- 0-3 puan arası hafif pankreatit
- 4-6 puan arası orta şiddetli pankreatit
- 7-10 puan arası ise ağır pankreatit olarak sınıflanır (52).

Mortalite ve morbidite öngörüsü üzerine yürütülen bir çalışmada ise şu sonuçlara varılmıştır.

Tablo 7. BT Şiddet İndexi (CTSI) skorunda mortalite ve komplikasyon oranı (52).

CTSI	MORTALİTE	KOMPLİKASYON ORANI
0-3	3%	8%
4-6	6%	35%
7-10	17%	92%

Bazı araştırmacıların çalışmalarında AP'in ciddiyetinin de değerlendirilmesinde CTSI ile MCTSI arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. APACHE II ile karşılaştırıldığında, her iki BT endeksi klinik olarak hastalığın ağır gidişatı, peripankreatik enflame dokuları ve müdahale ihtiyacını prognostik açıdan daha iyi değerlendirmektedir. Her iki BT indeksi skorum sisteminin sensitivitesi %71 ve spesifitesi ortalama %95 olarak rapor edilmiştir (52).

Başka bir çalışmada da AP'nin ciddiyetinin değerlendirilmesinde MCTSI daha sensitifken CTSI'nin daha çok spesifite özelliği ortaya konulmuştur (53).

Yürütülen bir diğer çalışmada Ranson, Glasgow, MOSS (Multiple Organ System Score), SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin gibi prediktör parametreler karşılaştırılmış ve CTSI'nin pankreas parankimal nekrozunu saptamadaki duyarlılığı %75 iken organ yetmezliği ve mortaliteyi öngörme duyarlılığı ise % 62.5 ve % 57 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca modifiye CTSI'nin hastanede kalış süresi ve organ yetmezliği gelişimi ile iyi korele olduğu da çalışmada gösterilmiştir (8).

Akut Pankreatitin Komplikasyonları

Lokal ve sistemik olarak iki ayrı grupta incelenebilirler.

Lokal Komplikasyonlar

Pseudokist oluşumu pankreatitin en sık komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık % 2-10'unda görülür. Genellikle tedaviye rağmen geçmeyen ağrı ve intestinal obstruksiyon bulgularıyla kendini belli eder. Hastalığın 4. haftasında ortaya çıkar. Kist boyutu 6 cm altında ise takip edilebilir. Büyük boyutlu kistlerde ve kanal ile ilişkili olanlarda tedavi drenaj ya da cerrahidir. Drenaj minimal invaziv veya cerrahi olarak gerçekleştirilebilir. Cerrahi düşünülen hastalarda kist duvarının olgunlaşması için altı hafta beklenir (54,55).

2.7.1.2. NEKROTİZAN PANKREATİT.

Aku pankreatit tanılı hastalarda nekrotizan komplikasyonların gelişme ihtimali %10 ila %15 arasında değişmektedir. Sonuç olarak mortalite oranları da doğru

orantıda artmaktadır. 2013'te International Association of Pancreatology ve American Pancreatic Association'da lokal komplikasyonlarda cerrahi müdahale endikasyonları başlıklı yayınladığı ortak bir bildiriye göre cerrahi müdahale endikasyonları şunlardır;

1) Nekrotizan pankreatitte;

2) Steril nekrotizan pankreatitte; Ağrı, biliyer ve ya intestinal obstrüksiyon bulguları mevcutsa

2.7.2. Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatitin seyri sırasında birçok sistemik komplikasyon oluşa bilmektedir .

Tablo 8. Akut pankreatitin komplikasyonları (56).

PULMONER	SOLUNUM YETMEZLİĞİ
	HİPOKSEMİ VE ATELEKTAZİ, ARDS
	PLEVRAL EFÜZYON
	PULMONER İNFİLTASYONLAR
KARDİYO VASKÜLER	HİPOVOLEMİ VE HİPOTANSİYON
	MYOKARDİYAL İSKEMİ VE PERİKARDİYAL EFÜZYON
HEMATOLOJİK	DISSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON
GASTROİNTESTİNAL	PEPTİK ULCUS/EROZİF GASTRİT
	GASTROİNTESTİNAL KANAMA VE PERFORASYON
	DUODENUM MİDE TIKANMASI
	SPLENİK ENFARKT
RENAL	OLİGÜRİ VE AZOTEMİ
	RENAL YETMEZLİK
	RENAL ARTER/VEN TROMBOZU
METABOLİK	HİPERGLİSEMİ, HİPOKALSEMİ,

2.8. TEDAVİ

Medikal tedavi

Tedavinin aslını konservatif tedavi oluşturmaktadır. Klinik kanıtlar erken agresif hidrasyonun tedavide etkili olduğunu kanıtlamıştır. Agresif hidrasyon, ilk 12-24 saatte 250-500 ml/saat kristaloid infüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Ringer laktatın izotonik solüsyonlara üstünlüğünü kanıtlayan prospektif çalışmalar mevcuttur (12,57).

Sıvı tedavisiyle birlikte oral alımın kesilmesi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve analjezi çoğu vakada yeterli olmaktadır. Ağrı, bulantı ve kusması olmayan hastalar; mümkün olan en erken zamanda az yağlı, sıvı gıdalarla oral beslenmeye başlanmalıdır. Erken beslenenlerde mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresinin azaldığı gösterilmiştir (12,58).

Tedavide rutin antibiyotik kullanımı artık önerilmemektedir. Steril nekrozlarda antibiyoterapigerekli değildir. İnfekte nekroz ya da apse varlığında BT eşliğinde FNA aspirasyon ile gram boyama ve kültür örnekleri alınarak ampirik tedavi başlanabilir. Nekrotik dokuya penetre edebilen karbapenem, kinolonlar veya metronidazol seçiminin mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır(12).

Cerrahi tedavi

İnfekte nekroz ve apse varlığında mümkünse minimal invaziv girişim öncelikle tercih edilmelidir(Perkütan drenaj, endoskopik drenaj ve nekrozektomi, drenaj için kateter takılması gibi). Ağır pankreatitlerde yapılan laparotomilerde çeşitli cerrahi teknikler mevcuttur.

Nekroz varlığında cerrahi müdahale hala özgünlüğünü korumaktadır. Since Bradley, enfekte olmayan pankreas nekrozu varlığında medikal tedavinin önemine dayanarak cerrahi tedavinin zamanlamasını değiştirecek bir çalışma yaptı (59).

Geçmişte erken cerrahi müdahale daha çok savunulmaktaydı ve sonuç olarak mortalite oranı % 65'e kadar ulaşmaktaydı (60).

Yürütülen son çalışmalarda ise cerrahi müdahelenin ertelenmesi sonucu mortalite oranının %27 e kadar düştüğünü kanıtlamaktadır (61).

Gelişmekte olan dünyamızda Endoskopik cerrahi müdahaleler daha çok rağbet görmekte. Transluminal endoskopik müdahale (NOTES) ile mide posterior duvarından yapılan insizyonla nekrotik debridman yapılabilmektedir (62,63).

Son 2 senede nekrotik pankreatitte minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar daha popüler hal almakta. Bu işlemler 2 başlık altında sınıflandırılabilir:

1) Video Yardımlı Retroperitoneal Debridman (VARD)

2000 senesinde Carter ve ark. tarafından rijid nefroskop yardımıyla 8 FR pigtail katateri kullanılarak yapılmıştır. Daha sonra görüntü kalitesini artırmak amaçlı 0 derece optik kullanılmaya başlanmıştır (64).

2) Laparoskopik Transperitoneal Debridman (LTPD)

Kanıtlanmış veya şüpheli enfekte nekrotizan pankreatitli hastalarda cerrahi girişim için en az 4 hafta beklenmelidir (4).

Cuschieri, ilk defa açık cerrahiye göre daha az brutal olan laparoskopik infrakolik nekrozektomi yöntemini keşfetti. 18 hasta üzerinde laparoksopik olarak infrakolik yaklaşımla Bursa Omentalis'e ulaşılmış, transmezokolik pencere oluşturarak nekrotik dokulara debridman yapılmıştır (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA ŞEKLİ

Bu çalışmaya 01.01.2016-01.06.2018 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine karın ağrısı şikayeti ile başvuran, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak Akut Biliyer Pankreatit tanısı alan hastalar dahiledilmiştir. Tüm veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bütün hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), acile başvuru anındaki ve takiplerindeki CRP, hematolojik (Lökosit sayıları, RDW, NEU, LYM, Trombosit sayıları) ve biyokimya parametreleri (Glukoz, AST, ALT, LDH, K⁺, Na⁺, BUN, Kreatinin, PaO₂ ve diğer) kaydedildi. Hastaların USG bulguları dikkate alındı. MRCP ve BT görüntüleri incelendi. Akut kolesistit, kolelitiazis ve diğer safra yolu patolojileri olan hastalar biliyer pankreatit olarak kabul edilmiştir. Ek olarak AP hastalarının yatış sürelerine göre tanısal parametrelerin dağılımı araştırıldı.

Hemoglobin (Hgb), lökosit sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT) tayini EDTA'lı tüpe kan alındıktan sonra, Beckman Coulter LH 780 analizöründe elektriksel impedans metodu kullanılarak yapıldı. Serum CRP seviyesi türbidimetrik metod ile (Roche Cobas C 501-Roche Diagnostics, Indianapolis, Amerika Birleşik Devletleri) ölçüldü. Çalışmamızdaki parametrelerin normal referans değerleri şöyleydi: Hemoglobin değeri: 11-16 g/dL, lökosit sayısı: 4500-10000/mm³, nötrofil sayısı: 800-4000/mm³, lenfosit sayısı: 2000-7000/mm³, trombosit sayısı: 100-300 10³/L, RDW: % 11.6-14.8, Serum CRP'si: 0-5 mg/dL.

Dahil Etme Kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- 01.01.2016 ile 01.06.2018 tarihleri arasında Akut Biliyer Pankreatit tanılı hastalar

DışlamaKriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Akut Non-Biliyer Pankreatit tanılı hastalar

İstatistiksel yöntem:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyini belirleyebilmek için Receiver Operating Curve (ROC eğrisi) analizleri yapıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Sürekli ölçümlere ait kesim noktaları Tanımlayıcı istatistikler olarak, kesim değerleri (cut-off), ve p değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Çalışma Grubu

Yapacağımız bu çalışmada Akut Biliyer Pankreatit’lerde erken dönemde inflamasyonu gösterecek, pankreatitin şiddetini öngörmemizi sağlayacak olan parametrelerden NLO ve PLO’nu Ranson, BISAP, Glasgow-Imrie ve Balthazar sistemleriyle karşılaştırarak pankreatitin şiddetiyle doğru orantılı olarak arttıklarını göstermeyi amaçladık. Ocak 2016 - Haziran 2018 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Akut Bilier Pankreatit tanısıyla takip ve tedavi edilmiş 472 hasta dosyasını retrospektif olarak inceleyerek; Akut Biliyer Pankreatit’te kolay uygulanabilen ve düşük maliyetli testler ile elde edilen NLO ve PLO değerlerini yeni bir belirteç ve pankreatit şiddeti belirleyicisi olarak kullanılabileceğini ortaya koymayı hedefledik.

4. BULGULAR

Toplam 472 hastanın verileri çalışmaya dahiledildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 58.9 ± 18.9 yıl idi. Hastaların yaşları 18-96 arasında değişmekte idi. Çalışmaya alınan hastaların %60.3'si kadın (277) hasta, %39.7'ü erkek (182 hasta) olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal değerleri Tablo 9 da özetlendi.

Tablo 9. Hastaların genel biyokimya parameterleri ve demografik bilgileri

		Min-Mak			Medyan	Ort $\pm$ ss/n- %		
Yaş		18,0	-	96,0	60,0	58,9	$\pm$	18,9
Cinsiyet	Kadın					286		60,6%
	Erkek					186		39,4%
Operasyon	(-)					343		72,7%
	(+)					129		27,3%
Ek Hastalık	(-)					443		93,9%
	(+)					29		6,1%
Yatış Gün		0,0	-	38,0	4,0	5,0	$\pm$	4,4
Sıvı İhtiyacı	(-)					326		69,1%
	(+)					146		30,9%
WBC		2,6	-	35,5	10,6	11,3	$\pm$	4,7
HCT		22,0	-	47,9	34,6	34,7	$\pm$	4,7
HCT Değişim	(-)					227		48,1%
	(+)					245		51,9%
RDW		32,8	-	74,4	42,6	43,1	$\pm$	4,3
Neutrofil		1,2	-	38,4	7,7	8,3	$\pm$	4,7
Lenfosit		0,1	-	19,7	1,5	1,7	$\pm$	1,4
NLR		0,1	-	109,2	4,9	7,4	$\pm$	9,5
PLT		52,0	-	568,0	215,0	221,6	$\pm$	73,8
PLR		13,6	-	1890,0	145,1	180,8	$\pm$	153,4
BUN		8,0	-	273,0	26,0	33,9	$\pm$	26,1
Kreatin		0,3	-	6,3	0,7	0,8	$\pm$	0,7
Albumin		1,9	-	5,1	4,0	3,9	$\pm$	0,6
K+		2,4	-	135,0	3,9	4,9	$\pm$	10,8
NA		127,0	-	161,0	140,0	140,3	$\pm$	2,8
Kalsiyum		4,7	-	10,6	8,7	8,7	$\pm$	0,9
AST		8,0	-	1685,0	136,0	206,5	$\pm$	205,1
LDH		94,0	-	1509,0	269,0	324,0	$\pm$	182,7
Glukoz		16,0	-	467,0	122,0	134,0	$\pm$	53,5
CRP		1,0	-	581,0	15,0	56,2	$\pm$	94,7
PA O ₂ <60	(-)					361		76,5%
	(+)					111		23,5%

Genel olarak tüm hastaları şiddet belirleyicisi olan skarlama yöntemlerine göre dağılımı Tablo 10’da özetlendi.

Tablo 10. Tüm hastaların skarlama sistemlerine göre dağılımı.

		<i>n</i>	%
Balthazar Skoru	Ağır	10	12,3%
	Hafif	49	60,5%
	Orta	22	27,2%
BİSAP Skoru	0	170	36,0%
	I	86	18,2%
	II	71	15,0%
	III	86	18,2%
	IV	46	9,7%
	V	13	2,8%
	0	77	16,3%
Ranson	I	142	30,1%
	II	118	25,0%
	III	56	11,9%
	IV	35	7,4%
	V	30	6,4%
	VI	14	3,0%
	0	9	1,9%
İMRIE	I	75	15,9%
	II	128	27,1%
	III	131	27,8%
	IV	64	13,6%
	V	34	7,2%
	VI	19	4,0%
	VII	8	1,7%
	VIII	2	0,4%
	IX	2	0,4%

Calismaya alınan hastalarda gelişen mortalite sayısı 13'tü (%2,74) ve yaş ortalaması 70.8 ± 13.2 ve sifa ile taburcu olan hastaların sayısı 459'du ve yaş ortalaması ise 58.5 ± 18.9 olarak hesaplandı.

Yaş ve cinsiyetin mortalite üzerine etkisini değerlendirdiğimizde; ileri yaşın mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.005$). Mortalite olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı, daha önceden cerrahi girişim hikayesi ve ek hastalık oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Mortalite olan grupta WBC, HCT düşüşü olan hasta oranı, mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 11).

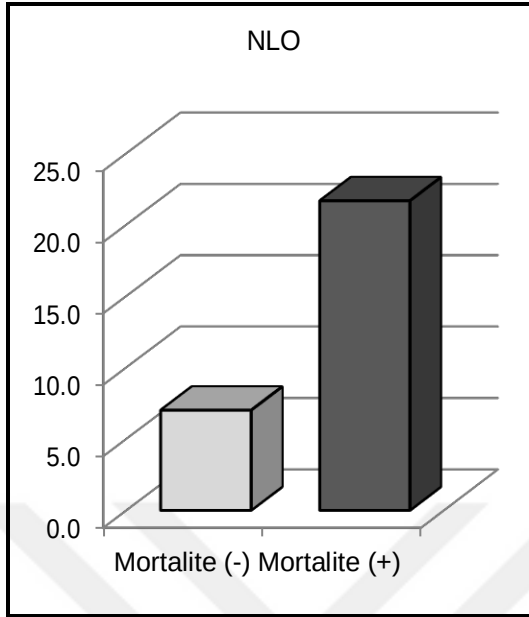
Tablo 11. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasındaki WBC ve HCT parametreleri

	Mortalite (-)		Mortalite (+)		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
WBC	11,1 ± 4,7	10,5	15,9 ± 3,6	16,0	0,000 ^m
HCT	34,8 ± 4,7	34,7	31,8 ± 4,2	31,6	0,018 ^m
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test					

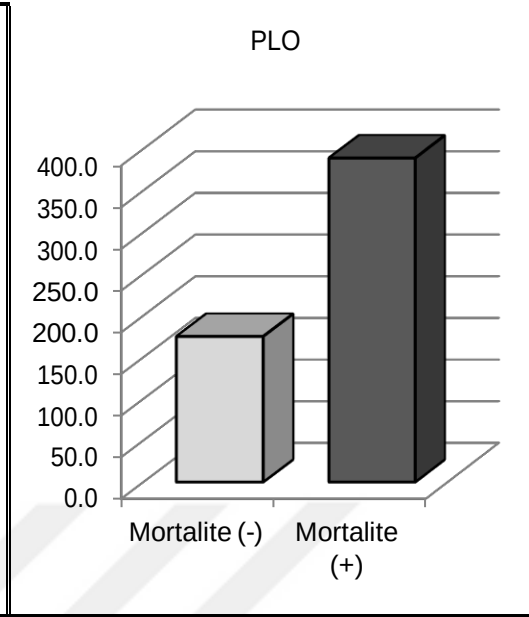
Mortalite olan grupta NEU, LYM, PLT, PLO ve NLO verileri hafif seyirli veya komplikasyon görülmeyen gruptaki verilere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 12, Şekil 2 ve 3).

Tablo 12. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasındaki NEU, LYM, PLT, PLO ve NLO parametreleri.

	Mortalite (-)		Mortalite (+)		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
NEU	8,1 ± 4,6	7,6	14,2 ± 5,2	14,9	0,000 ^m
LYM	1,7 ± 1,4	1,5	1,0 ± 0,7	0,8	0,005 ^m
NLO	7,0 ± 8,8	4,7	21,7 ± 17,7	16,4	0,000 ^m
PLT	220,5 ± 74,1	214,0	258,6 ± 51,8	256,0	0,021 ^m
PLO	174,9 ± 144,1	140,6	388,9 ± 287,0	280,8	0,002 ^m
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test					



Şekil 2. Grupların NLO dağılımı



Şekil 3. Grupların PLO dağılımı

Letal sonuçlanan hastalık grubunda BUN, Kreatinin, ALB, Ca⁺, LDH, CRP, PaO₂ parametrelerinin sınıflamadaki başarısı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 13). RDW, K⁺, Na⁺, AST ve Glukoz değerleri ise mortalite olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 13. Çalışma grupları arasındaki biyokimyasal parametreler.

	Mortalite (-)				Mortalite (+)				P
	Ort.±s.s./n-%		Medyan		Ort.±s.s./n-%		Medyan		
BUN	32,0	±	21,2	25,0	100,8	±	68,8	103,0	0,000 m
Kreatin	0,7	±	0,5	0,7	2,6	±	2,0	2,6	0,000 m
Albumin	3,9	±	0,6	4,0	3,0	±	0,7	2,7	0,000 m
Kalsiyum	8,8	±	0,9	8,8	7,2	±	0,6	7,1	0,000 m
LDH	320,1	±	182,4	263,0	461,2	±	140,2	416,0	0,000 m
CRP	50,7	±	86,4	14,0	249,4	±	159,8	261,0	0,000 m
PA O ₂ <60	(-)	361	78,6%		0	0,0%		0,000 ^{x2}	
	(+)	98	21,4%		13	100,0%			

m Mann-whitney u test X² Ki-kare test

Mortalite olan ve olmayan grupların klinik skora yöntemleri ile karşılaştırıldığı analiz sonuçları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Mortalite olan ve olmayan grupta Balthazar skoru ile karşılaştırılan analiz sonucunda anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermediği bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Balthazar skorunun mortalite ve morbidite prognozundaki değeri.

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		P
		n	%	N	%	
Balthazar Skoru	Ağır	10	13,7%	0	0,0%	0,583 ^{x2}
	Hafif	43	58,9%	6	75,0%	
	Orta	20	27,4%	2	25,0%	
x2 Ki-kare test						

Klinikte kullanılan diğer bir skora yöntemi BISAP'tır. Çalışmalarda BISAP>2 ve üzeri orta veya ağır olarak değerlendirilir ve skor yükseldikçe mortalite de orantılı olarak artar. Mortalite olan grupta hasta oranı, mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 15).

Tablo 15. BISAP skorunun mortalite ve morbidite prognozundaki değeri

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		P
		n	%	N	%	
BİSAP Skoru	0	169	36,8%	1	7,7%	0,004 ^{X²}
	I	85	18,5%	1	7,7%	
	II	69	15,0%	2	15,4%	
	III	82	17,9%	4	30,8%	
	IV	43	9,4%	3	23,1%	
	V	11	2,4%	2	15,4%	
^{X²} Ki-kare testi						

Ranson skorlama sistemi, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde klinikte daha çok kullanılan diğer bir skorlama sistemidir. Şiddetine göre Ranson>3 olan hastalarda mortalite ve morbidite oranı daha yüksektir. Ranson skorlama sistemini incelediğimizde; mortalite olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ve bu oran mortalite olmayan gruptan daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Ranson skorunun mortalite ve morbidite prognozundaki değeri

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		P
		n	%	N	%	
Ranson	0	77	16,8%	0	0,0%	0,000 ^{X²}
	I	142	30,9%	0	0,0%	
	II	118	25,7%	0	0,0%	
	III	56	12,2%	0	0,0%	
	IV	33	7,2%	2	15,4%	
	V	25	5,4%	5	38,5%	
	VI	8	1,7%	6	46,2%	
X² Ki-kare test						

Bir başka skorlama sistem olan Glaskow- Imrie ele alındığında; Imrie>3 olarak değerlendirilen hastalardamortalite ve morbidite oranının yüksek olması çalışmalarda ispatlanmıştır. Bizim çalışmamızda da Imrie>3 olan hastalarda Mortalite oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 17).

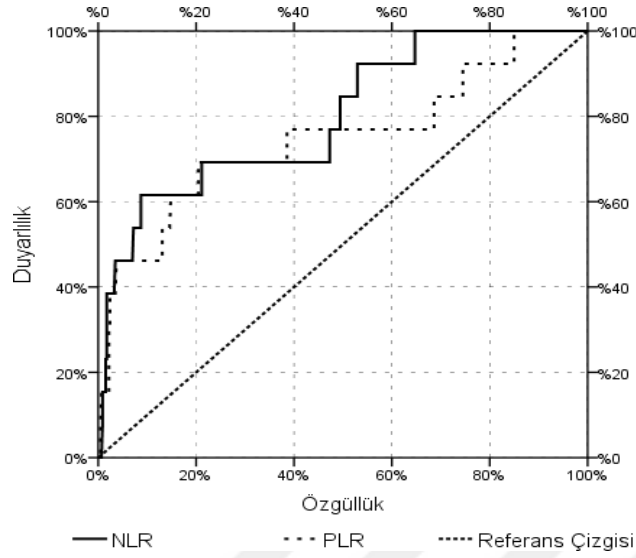
Tablo 17. Imrie skorunun mortalite ve morbidite prognozundaki değeri

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		P
		n	%	N	%	
IMRIE	0	9	2,0%	0	0,0%	0,001 ^{X²}
	I	75	16,3%	0	0,0%	
	II	128	27,9%	0	0,0%	
	III	130	28,3%	1	7,7%	
	IV	61	13,3%	3	23,1%	
	V	32	7,0%	2	15,4%	
	VI	16	3,5%	3	23,1%	
	VII	6	1,3%	2	15,4%	
	VIII	1	0,2%	1	7,7%	
	IX	1	0,2%	1	7,7%	
X² Ki-kare test						

Mortalite olan ve olmayan grubun ayrımında, NLO değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.799(0.671-0.927)] etkinliği gözlenmiştir. Mortalite olan ve olmayan grubun ayrımında, PLO değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.749 (0.586-0.913)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 18, Şekil 4).

Tablo 18. NLO ve PLO için etkinlik verileri

	Eğri Altı Alan	%95 Güven Aralığı	P
NLO	0.799	0.671-0.927	0.000
PLO	0.749	0.586-0.913	0.002
ROC Eğrisi			

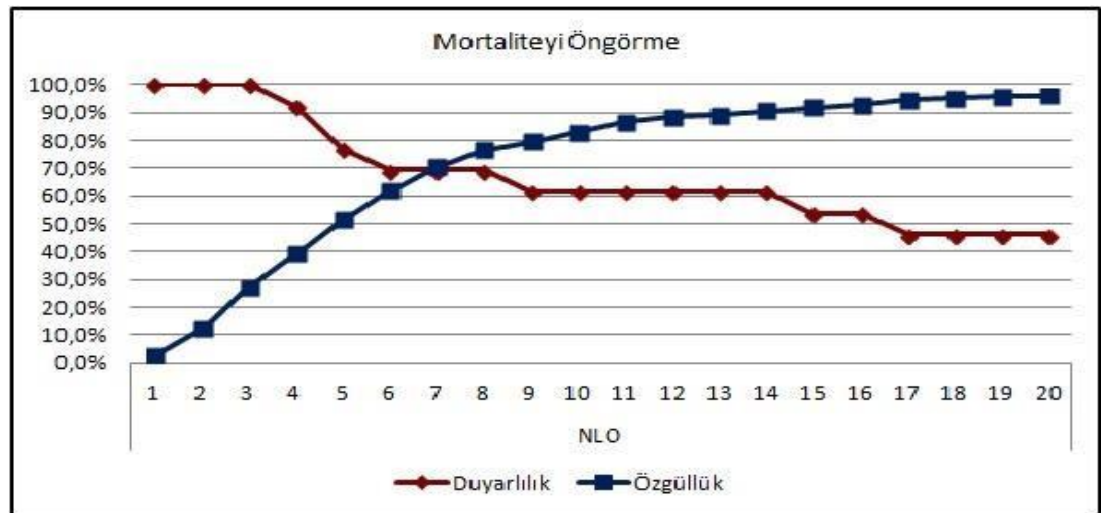


Şekil 4. NLO ve PLO'nun ROC eğrisi.

Çalışmamızda ROC analizi yapılarak NLO için kesme değeri 4, sensitivitesi % 92,3, spesifitesi ise % 39,2 olarak bulundu (Tablo19).

Tablo 19. NLO değerleri

Parametre	Cut-off	AUC (% 95 CI)	Sen.(%95CI)	Spe. (% 95CI)	P
NLO	4	0.799(0.671-0.927)	% 92,3	%39,2	0,000



Şekil 5. NLO nun mortaliteyi tahmin etme gücü

Çalışmamızda NLO sonuçlarını şiddet belirleme sistemleri ile karşılaştırmayı ve bu sistemler arasında güvenilirlik boyutunu hesaplamayı amaçladık. İlk olarak Balthazar skorlama sistemi ile NLO arasındaki uyumluluğu araştırdık. Sonuçta $NLO \leq 4$ ve $NLO > 4$ olan grupta Balthazar skoru anlamlı ($p > 0.05$) ~~iki~~ göstermediğini gözlemledik (Tablo 20).

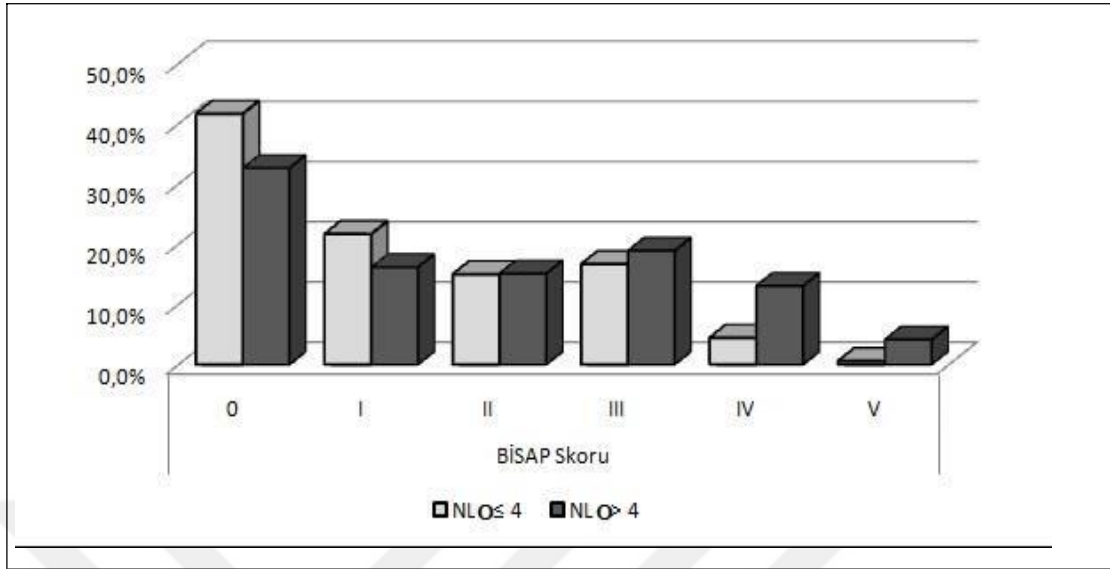
Tablo 20. NLO ile Balthazar skoru arasındaki korelasyon sonuçları.

	NLO ≤ 4			NLO > 4		P
		n	%	N	%	
Balthazar	Ağır	12	60,0%	36	60,0%	0,908 ^{x²}
Skoru	Hafif	6	30,0%	16	26,7%	
	Orta	2	10,0%	8	13,3%	
x² Ki-kare test						

NLO ile BISAP skorlama sistemi ile değerlendirdiğimiz hasta grupları arasında pozitif uyumluluk olduğu istatistiksel verilerle kanıtlanmış oldu. $NLO > 4$ olan grupta BISAP II ve üzeri olan hasta oranı, $NLO \leq 4$ olan gruptan anlamlı ($p < 0.002$) olarak daha yüksekti (Tablo 21, Sekil 6).

Tablo 21. NLO ile BISAP skoru arasındaki korelasyon sonuçları.

						P
		NLO ≤ 4		NLO > 4		
		n	%	N	%	
BİSAP Skoru	0	75	41,7%	95	32,6%	0,002 ^{X²}
	I	39	21,7%	47	16,2%	
	II	27	15,0%	44	15,1%	
	III	30	16,7%	55	18,9%	
	IV	8	4,4%	38	13,1%	
	V	1	0,6%	12	4,1%	
X² Ki-kare testi.						

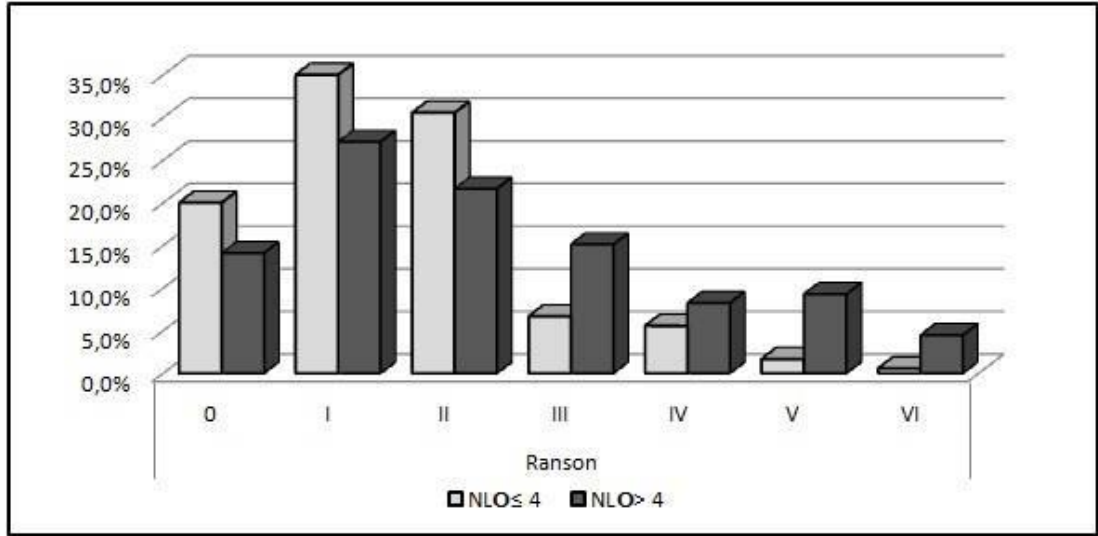


Şekil 6. NLO'nun BISAP skoru ile korelasyon grafiği

Klinikte en çok kullanılan skorlama yöntemi olan Ranson skorlama sisteminin NLO ile yüksek oranda pozitif korelasyon gösterdiği verilerle kanıtlanmıştır. Şöyleki analiz raporlarında NLO > 4 olan grupta Ranson IV ve üzeri olan hasta sayısı, NLO ≤ 4 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 22, Sekil 7).

Tablo 22. NLO ile Ranson skoru arasındaki korelasyon sonuçları.

					P	
	NLO ≤ 4		NLO > 4			
	n	%	N	%		
Ranson	0	36	20,0%	41	14,1%	0,000 X²
	I	63	35,0%	79	27,1%	
	II	55	30,6%	63	21,6%	
	III	12	6,7%	44	15,1%	
	IV	10	5,6%	24	8,2%	
	V	3	1,7%	27	9,3%	
	VI	1	0,6%	13	4,5%	
X² Ki-kare testi						



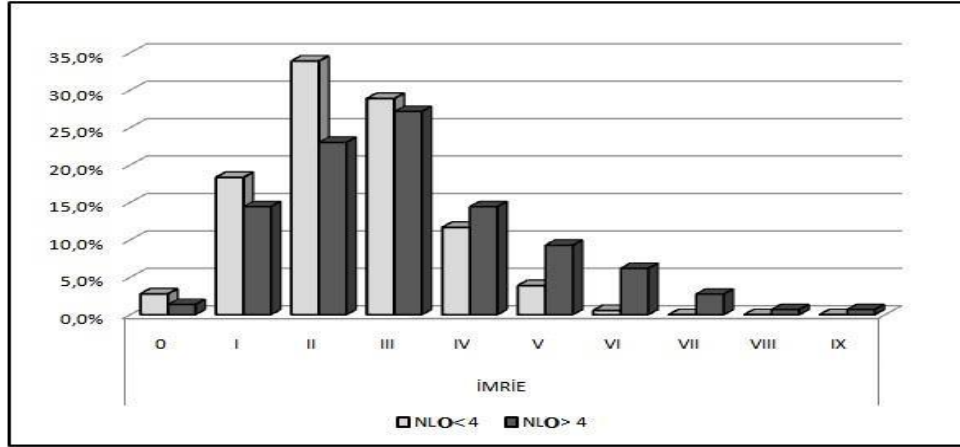
Şekil 7. NLO'nun Ranson skoru ile korelasyon grafiği

İmrie skorlaması ile NLO arasında korelasyonu inceleyecek olursak; bu analiz çalışmalarının sonucunda da her iki verinin müspet uyumluluk içinde olduğunu görürüz. NLO > 4 olan grupta, İmrie III ve üzeri hastaların sayı oranı NLO ≤ 4 olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 23, Sekil 8).

Tablo 23. NLO ile İmrie skoru arasındaki korelasyon sonuçları.

					P
İMRİE	NLO ≤ 4		NLO > 4		
	n	%	n	%	
0	5	2,8%	4	1,4%	0,001^{x2}
I	33	18,3%	42	14,4%	
II	61	33,9%	67	23,0%	
III	52	28,9%	79	27,1%	
IV	21	11,7%	42	14,4%	
V	7	3,9%	27	9,3%	
VI	1	0,6%	18	6,2%	
VII	0	0,0%	8	2,7%	
VIII	0	0,0%	2	0,7%	
IX	0	0,0%	2	0,7%	

^{x2} Ki-kare test

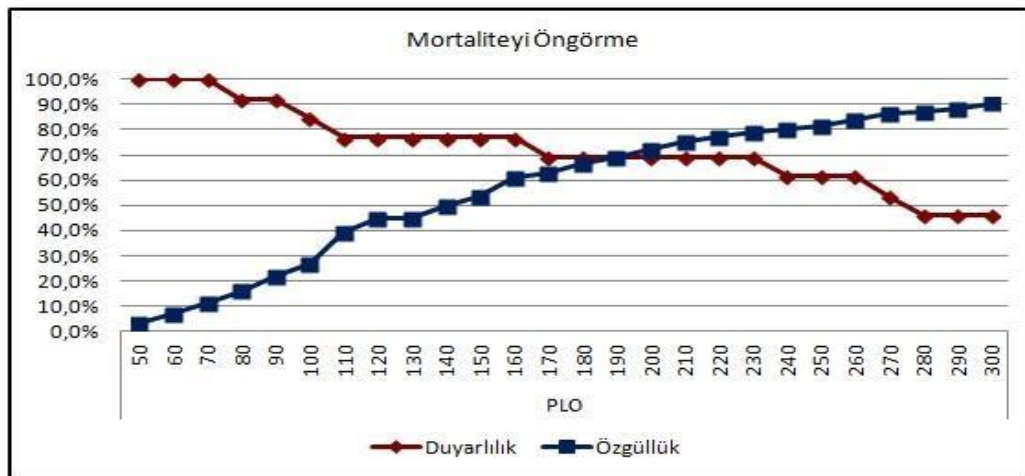


Şekil 8. NLO'nun Imrie skoru ile korelasyon grafiği

ROC analiz yöntemi kullanılarak PLO için kesme değeri bulundu ve bu kesme değerinin mortaliteyi öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesi Tablo 24'de ve Şekil 9'da verilmiştir. ROC analizleri sonuçlarına göre PLR nin kesme değeri 150, sensitivitesi % 76,9, spesifitesi ise % 53,6 olarak bulundu (Tablo 24).

Tablo 24. Akut Pankreatit hastalarında PLO değerleri.

Parametre	Cut-off	AUC (% 95 CI)	Sen. (%95CI)	Spe. (% 95CI)	P
PLO	150	0.749 (0.586-0.913)	% 53,6	% 76,9	0,002



Şekil 9. PLO nun mortaliteyi tahmin etme gücü.

Çalışmamızda PLO ile skarlama sistemleri arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçladık. İstatiksel analizlerin sonuçları her bir skarlama sistemi için ayrı ayrı tablolarda sunulmuştur ve grafiklerde gösterilmiştir. İlk olarak Balthazar skoru ile korelasyon araştırılmış ve sonuç $PLR \leq 150$ ve $PLR > 150$ olan gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 25).

Tablo 25. PLO ile Balthazar skoru arasında korelasyonu sonuçları.

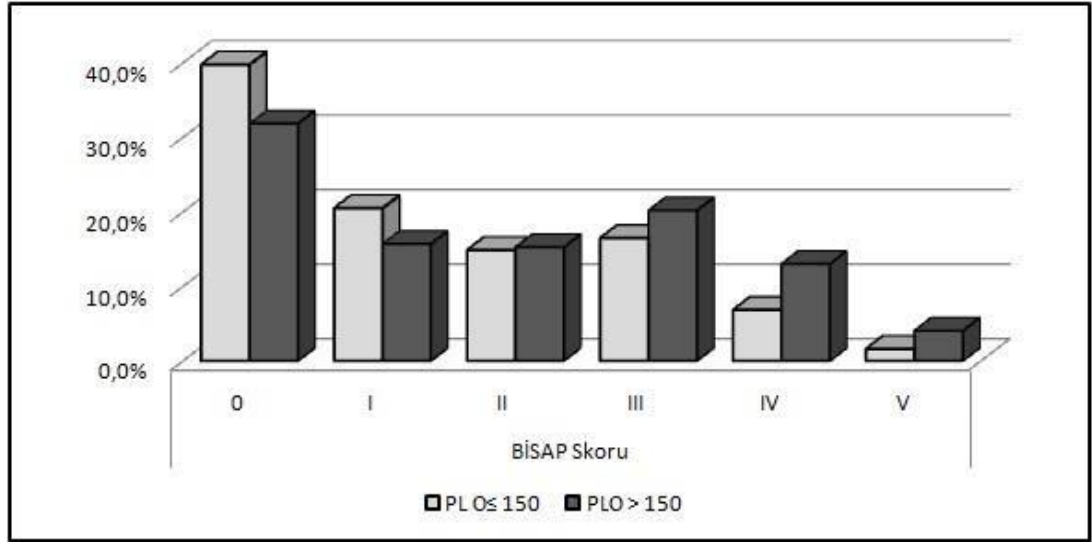
	PLO ≤ 150			PLO > 150		P
		n	%	N	%	
Balthazar Skoru	Ağır	17	51,5%	32	66,7%	0,117 ^{x2}
	Hafif	13	39,4%	9	18,8%	
	Orta	3	9,1%	7	14,6%	
x2 Ki-kare test						

BİSAP skarlama sistemi kullanarak oluşturulmuş grupları PLO ile karşılaştırdığımızda karşımıza istatiksel olarak anlamlı bulundu. PLO $>$ 150 olan gruptaki Skor >2 olan hasta oranı, PLO $\leq$ 150 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 26, Şekil 10)

Tablo 26. PLO ile BISAP skoruarasındaki korelasyonu

		PLO $\leq$ 150		PLO $>$ 150		P
		n	%	N	%	
BİSAP Skoru	0	99	39,8%	71	31,8%	0,006 ^{X²}
	I	51	20,5%	35	15,7%	
	II	37	14,9%	34	15,2%	
	III	41	16,5%	45	20,2%	
	IV	17	6,8%	29	13,0%	
	V	4	1,6%	9	4,0%	

^{X²} Ki-kare testi.

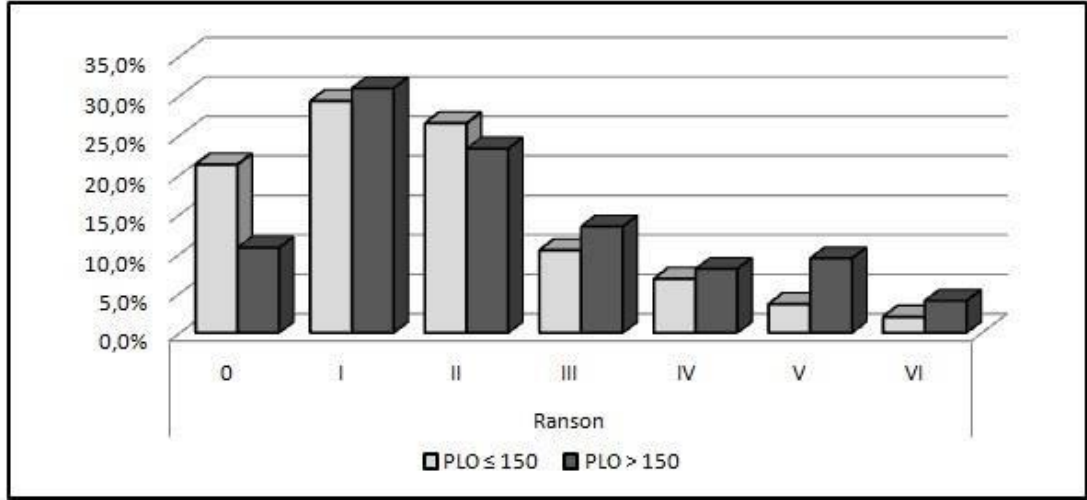


Şekil 10. PLO ile BISAP skoru arasında korelasyon grafiği

Mortalite oranına bakıldığında; Ranson III ve üzeri hastalarda bu oranın daha fazla olduğu çalışmalarla ispatlanmıştır. Bazı çalışmalarda Ranson şiddet belirleme sistemi ile PLO arasında pozitif korelasyon olduğu ispatlanmıştır. Yürüttüğümüz araştırmada da PLO ile Ranson skorlama sistemi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İstatiksel olarak PLO > 150 olan grupta; Ranson IV ve üzeri hasta oranı, PLO ≤ 150 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 27, Şekil 11).

Tablo 27. PLO ile Ranson skoru arasında korelasyon sonuçları.

						P
		PLO ≤ 150		PLO > 150		
		n	%	N	%	
Ranson	0	53	21,3%	24	10,8%	0,008 ^{X²}
	I	73	29,3%	69	30,9%	
	II	66	26,5%	52	23,3%	
	III	26	10,4%	30	13,5%	
	IV	17	6,8%	18	8,1%	
	V	9	3,6%	21	9,4%	
	VI	5	2,0%	9	4,0%	
^{X²} Ki-kare test						



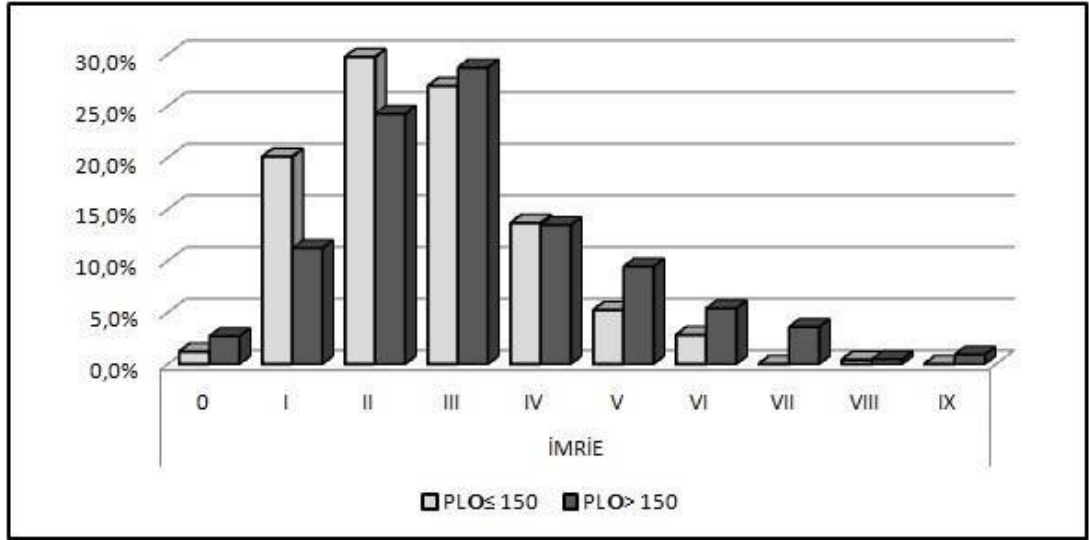
Şekil 11. PLO ile Ranson skoru arasında korelasyon grafiği

PLO'yu Imrie skorlamasıyla karşılaştıracak olursak yine pozitif korele sonuçlar almış oluruz. PLO > 150 olan grupta; Imrie III ve üzeri hasta sayısının, PLO ≤ 150 olan gruptan istatistiksel olarak kaydadeğer derecede yüksek olduğunu görürüz ($p < 0.05$) (Tablo 28, Şekil 12).

Tablo 28. PLO ile IMRİE skoru arasında korelasyon sonuçları.

		PLO ≤ 150		PLO > 150		P
		n	%	N	%	
İMRİE	0	3	1,2%	6	2,7%	0,005 ^{X²}
	I	50	20,1%	25	11,2%	
	II	74	29,7%	54	24,2%	
	III	67	26,9%	64	28,7%	
	IV	34	13,7%	30	13,5%	
	V	13	5,2%	21	9,4%	
	VI	7	2,8%	12	5,4%	
	VII	0	0,0%	8	3,6%	
	VIII	1	0,4%	1	0,4%	
	IX	0	0,0%	2	0,9%	

^{X²} **Ki-kare test**



Şekil 12. PLO ile Imrie skoru arasında korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Akut Pankreatit'in tüm dünya genelinde yıllık insidansı giderek artma eğilimindedir. 1988-2003 arasında Epidemiyolojik inceleme verilerinde her 100.000 kişiye 40 olan hasta sayısı, 2002'de 70'e yükselmiştir, buna karşılık kişi başına düşen mortalite oranında belirgin azalma mevcuttur. Akut Pankreatit gastroenteroloji sorunları arasında en çok rastlanan hastalıktır. Hastaların yaklaşık %1'ine başvuru anında akut biliyer pankreatit tanısı konulmuştur. Enfekte pankreatik nekroz gelişen %30 hastanın %15'inde ise hastalık derinleşerek pankreatik nekroz ve mortalite ile sonuçlanmıştır (66).

Zhang ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada yaş ortalaması 46.2 ± 14.5 , E/K ise %57,6 / %42,4 olarak bildirilmiştir (67). Güney Kore Yonsei Üniversitesi, Seung Kook Cho ve ekibinin yaptığı çalışmada ise hastaların demografik incelemesinde ise; hastaların yaş ortalaması 59.3 ± 17.9 , cinsiyet ayrımı E/K %68,3/ %31,7 olmuştur (68).

Bizim çalışmamızda bu ise hastaların yaş ortalaması 58.9 ± 18.9 ve E/K oranı %60,6/ %39,4 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Akut pankreatitin etyolojisinde ise daha ağırlıklı olarak safra taşları (%40 – %70) ve alkol (% 25– %35) olduğu nerdeyse tüm çalışmalarda rapor edilmiştir (69).

Akut pankreatitli olguların büyük çoğunluğu hafif seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir gidişata sahiptir. Bu durumda multipl organ yetmezliği pankreatik nekroz gibi komplikasyonlar oluşmaz. Şiddetli akut pankreatit hastaların %15-%20'sinde görülür (22).

Bulguları 48 saat içinde gerilemeyen olgularda, persistan organ yetmezliği kliniği ve mortalite ile sonuçlanma ihtimali yüksektir (4).

Yeni skorlama sistemlerinden biri olan BISAP'ın da diğer skorlama sistemleri gibi yararlığı tartışmalıdır ve gidişati öngörmek için birçok skorlama yöntemi üzerinde çalışılmalar hala sürmektedir (70).

BUN ve HCT'in çalışmalarıyla şiddeti öngörmedeki önemi ispatlansa dahalakesin olarak kullanılabilen labaratuvar verisi bulunamamıştır (71,72).

Akut pankreatit çoğu zaman non-spesifik klinik semptomlar ile de prezente olabilir. Bu nedenle AP'te erken dönemde hastalığı saptayacak, hastalığın seyri ve prognozu hakkında bize fikir verecek yeterli veya tam kapsamlı bir belirteç veya parametre bulunmamaktadır. Şu ana kadar yapılan klinik çalışmalar çok kısıtlı olup, detaylı veri ve klinik deneyimler çok yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut pankreatit tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılacak tanı testlerinin hızlı ve basit olması, yaygın olarak kullanılabilmesi ve pahalı olmaması önemli bir durumdur. Başta CRP olmak üzere hızlı ve basit olması nedeni ile diğer hematolojik parametrelerin (WBC, NLR, PLR, PLT) bu ve diğer akut süreçlerde bakılarak ciddiye ve mortalite ile ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir (73-77).

Beyaz küre sayısı, AP'te skorlama sistemleri içerisinde yer alan ve diğer testlere göre ulaşılabilirliği daha kolay ve ucuz olan bir laboratuvar testidir. Bizim çalışmamızda WBC istatistiksel olarak mortalite olan ve olmayan grupta anlamlı boyutta farklı bulunmuştur. WBC'nin mortalite olmayan grupta ortalama

10.500/mm³, mortalite olan grupta ise ortalama 16.000/mm³ olması bulguları desteklemektedir (78).

CRP bir akut faz reaktanı olmakla birlikte karaciğer, adipoz doku, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve vasküler dokudan üretilmektedir. CRP artışı inflamasyonun göstergesidir (79).

Genelde 48. saat CRP değerlerinin değerli olduğuna dair veriler olmakla birlikte hastanın ilk başvurusunda bakılan CRP düzeyinin >100mg/L veya >150mg/L olmasının ciddiyeti gösterebileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır (80,81).

Hattasemptomlarınbaşlangıcından 48 saat sonra bakılan CRP değeri 150'mg/L'nin üzerinde olan hastalarda sadece bu testin, hastalığın şiddetini en iyi öngören test olduğu belirtilmiştir (76).

Bunun yanında CRP değeri için 150 mg/L değeri AP'te şiddetin önemli bir belirleyicisi olarak sıklıkla kabul edilmektedir. Bu kesim değerinde semptomların başlangıcından itibaren 48 saat içinde bakılan CRP değeri % 80-86 duyarlılık, % 61-84 özgüllükle ciddi pankreatit tanısı için ve % 80 üzerinde nekrotizan pankreatit için anlamlı bulunmuştur (82).

Khanna ve ark. pankreas nekrozunu öngörü çalışmalarında CRP %100 duyarlılık gösterirken özgüllüğü % 81,4 bulunmuştur. CRP'nin bir belirteç olarak dezavantajı gecikmiş pik (48-72 saat) ve inflamatuvar marker olarak spesifik olmayan doğasıdır (8).

Çalışmamızda CRP parametresi mortalite olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CRP sonuçları mortalite olmayan grupta 50.7 ± 86.4 iken; mortalite olan grupta anlamlı olarak çok yüksek ± 159.8 bulunmuştur.

Nötrofil/Lenfosit oranı, nötrofil ve lenfositlerin dengesini gösteren bir orandır. NLO konağın immün yanıtının kapasitesinin dolaylı bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Gastrointestinal hastalıklarda (apandisit, kolesistit vb) kullanım alanı akut inflamasyon göstergesi olarak öne çıkıyor. NLO'nin yüksek olması özellikle

klirik olarak arada kalınan vakalarda daha ciddi seyreden patolojileri işaret ediyor gibi gözükmehtedir (83).

Azab ve ark. AP'in istenmeyen sonuçlarını tahmin etmede NLO'nun WBC'ye üstünlüğünü kanıtlamışlar. Bu çalışmada NLO için cut-off değeri 4.7 olarak belirlenmiştir (84).

Suppiah. A ve ekibinin 146 hasta üzerinde yapılan çalışmasında NLO değerleri ilk üç günde her gün olmak üzere ölçülerek değerlendirilmiş ve yüksek olduğu görülmüştür. Sonuçlar göre NLO ciddi AP ile ilişkili bulunmuş ve skortlama sistemlerinden bağımsız bir negatif prognostik belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (77).

Zhang ve meslektaşları tarafından Çin Cumhuriyeti'nde yapılan bir diğer kapsamlı araştırmada 974 hasta retrospektif olarak taranmış ve NLO verilerinin mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve persisten organ yetmezliği gibi istenmeyen durumları öngörmeye belirteç olabilmesi vurgulanmıştır. Bu çalışmada NLO için cut-off değeri 11,0 olarak bulunmuştur (67).

Cho ve ark. tarafından yapılan 243 hastanın dahil edildiği çalışmada etyolojisine göre sahra taşı (n =134) ve ya alkole (n =109) bağılı gelişen pankreatit hastaları değerlendirilerek; NLO değerleri biliyer pankreatit için yüksek olmasına (17.7± 18.3'e) karşılık non-biliyer pankreatit için düşük bulunmuştur (8.8 ± 8.4). NLO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.001). Çalışmanın devamı olarak PLO değerleri biliyer orijinde 344.1 ± 282.6'ya karşılık non-biliyer orijinde 177.8 ± 150.1 bulunmuştur. Sonuç olarak biliyer orijinli akut pankreatit grubu için NLO, PLO ve CRP belirgin bir prediktif değer gösterirken, NLO, PLO ve CRP alkole bağılı pankreatit için anlamlı bir belirteç değildir (68).

Bizim çalışmamızda NLO için cut –off değeri 4,0 olarak hesaplandı. Hafif ve ağırlaşmış gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi (p<0,0001). Çalışmamızın sonucu olarak NLO değerleri için sensitivite %92,3, spesifite ise %39.2 ve AUC=0.799 olarak bulundu.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise NLO için cut-off değeri 2,81, hastalık tanısında; sensitivitesi %86, spesifitesi %88 olarak saptanmıştır (85). Yine ülkemizde

yapılan başka çalışmada NLO için cut-off değeri 2,6, sensitivite % 92,9 ve spesifite % 41,4 olarak tanımlanmıştır (86).

Bilindiği gibi AP pankreas bezinin iltihabı olup inflamatuvar bir süreçtir. Trombositler, hemostazda rol almanın ötesinde, inflamatuvar reaksiyonları ve bağışıklık reaksiyonlarını desteklemeye ve modüle etmeye yardım eder. PLO nun WBC, CRP ve NLO gibi sistemik inflamasyonu gösteren parametrelerden biri olması yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (25,26,87-89).

Dünya genelinde ve ülkemizde yürütülen çalışmalarda PLO'nun bir çok kardiyak patolojilerde, erken membran rüptüründe, metastatik gastrik kanserde, ürolojik malignitelerde, hatta ve hatta gestasyonel diabetes mellitusta, akut apandisit, preeklampsi, habitüel düşük gibi durumlarda önemli prediktif değere sahip olduğu kanıtlanmıştır (90-94).

Gebelerde akut pankreatitte NLO ve PLO nun prediktif önemine yönelik İlhan.M ve ark.tarafından acil cerrahi servisine başvuran 109.500 hastadosyaları üzerinde yapılan çalışmada;30 hafif gidişatlı ve 19 ağırlaşmış gebe hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların yaşı, gebelik haftası, glukoz, HGB, CRP, AST, ALT, üre, amilaz gibi değerlere bakılmış, Ranson skorlama sistemi kullanılarak hastalığın ciddiyeti belirlenmiştir. İki grubun da NLO, PLO ve RPR (RDW Platelet ratio) değerleri kıyaslanmıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında ağır değerlendirilen hasta grubunda, diğer gruba oranla NLO oranlarının yüksek olduğu, ama PLO ve RPR nin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Çalışmada NLO için cut-off değeri 4,1, sensitivite %71,4 ve spesifite %100 olarak bulunmuştur. İstatistiksel veri sonuçlarına göre sonuç olarak NLO ile CRP ve glukoz arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon olduğu kanaatine varılmıştır ($p=0.001$, $p=0.043$). Çalışmada Ranson skorlama sisteminin de hastalık şiddetini belirlemede anlamlı öngörüye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (86).

Kaya ve ark. yürüttüğü bir çalışmada 418 hasta dosyası taranarak PLO ile Ranson kriterleri arasında pozitif korelasyonu değerlendirmeyi amaçlamışlar. Başvuru anındaki PLO değerleri Ranson kriterlerinden AST, LDH ve WBC arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş (sırasıyla $r=0.7$, $P<0.001$; $r=0.18$ $P<0.001$; $r=0.10$ $P=0.01$). Skoru <3 ve ≥ 3 olan hasta grupları karşılaştırıldığında; BK ($P<0.001$), AST

($P<0.001$), LDH ($P<0.001$), glukoz ($P<0.001$), CRP ($P=0.09$), ürik asit (ÜA) ($P=0.002$), K^+ ($P=0.005$), BUN ($P<0.001$), kreatinin ($P=0.001$), HbA1c ($P=0.005$), NLO ($P=0.001$), PLO ($P=0.002$), ALP ($P=0.02$), GGT ($P=0.02$), ALT ($P<0.001$), total bilirubin ($P=0.001$), direkt bilirubin ($P=0.001$), skoru ≥ 3 olan AP tanılı hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Aynı grupta ALB ($P<0.001$) ve Ca ($P=0.01$) ise diğer gruba oranla daha düşük bulunmuştur. Yaş ve yatış süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PLO ile Ranson Kriterleri arasında korelasyon bakıldığında; AST, LDH ve BK ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $r=0.17$ $P<0.001$; $r=0.18$ $P<0.001$; $r=0.10$ $P=0.01$). Yaş ve glukoz parametreleri ile hastalığın agresiv gidişatı arasında bağıllık olmadığı sonuçlarda gösterilmiştir. Yapılan Lineer Regresyon analizi sonucunda BUN, ALB, NLO ve PLO nun AP şiddetini öngörmede bağımsız ve ucuz prediktör oldukları ispatlanmıştır (95).

Bizim çalışmamızda da PLO'nun AP'in şiddetini tahmin etmede önemli yere sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır. Araştırmamızda ROC analiz yöntemi kullanılarak PLO nun cut-off değerinin 150 olduğunu kabul edildi. Mortalite olan grupta PLO değerlerinin mortalite olmayan gruba oranla daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p<0,002$). Mortaliteyi öngörmede sensitivitesi %76,9, spesifitesi ise %53,6 olarak rapor edilmiştir.

Liu ve arkadaşları 214 hasta dosyasının retrospektif olarak incelediklerinde, ağır seyirli ve persistan organ yetmezliği gelişen 46 vakada, diğer gruba oranla WBC, Kreatin, BUN, LDH, CRP, Ca, PaO₂ ve BE gibi labratuar değerler anlamlı olarak farklı bulunmuş. Lineer Regresyon Analiz sistemleri sonucunda ise BE, PaO₂ ve Ca un bağımsız prediktör ola bileceği ihtimali yüksek bulunmuştur ($p<0,003$, $p<0,001$, $p<0,021$) (96).

Shoukang Li ve ekibi de farklı labaratuar verilerin MOF gibi durumların tahmininin önemine dayanarak yaptıkları çalışmada 158 hasta dosyası incelenerek onların 46 da 48.saat sonunda persistan organ yetmezliği olduğunu görmüşler. Bu hastaların %53,8 i erkekti ve tüm hastaları yaş ortalaması 48 ti. Bu hastaların WBC, Protrombin zamanı (PTz), GLU, LDH, ALB, ALB₂ (48.saat değerleri), BUN, Ca, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-C) sonuçları incelenmiş, tek değişkenli analizler ile bu değerlerin MOF ile önemli derecede ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

ALP, GGT, AST, ALT, PLT, Bilirubin ve MPV değerlerinin sonuçları ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerin toplamında ise ALB'nin prediktif öneme sahip olması sonucuna varılmıştır (OR: 0.748, 95%CI: 0.645–0.868; $p<0.05$) (97).

Cho ve meslektaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 243 hastanın dosyalarının incelenmesi sonucunda NLO ve PLO nun hastalığın şiddetini öngörmede CRP ye üstünlüğünü bilimsel ve istatistiksel olarak kanıtlamışlar ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,192$) (68).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 166 hastanın kan sonuçları retrospektif olarak taranmıştır ve sonuç olarak RDW, Kreatin ve ALB mortalitenin öngörücüsü gibi değerlendirilmiştir ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (98).

Bizim çalışmamızda da mortalite gelişen hasta grubunda WBC, HCT, NEU, LYM, NLO, PLT, PLO, BUN, Kreatin, LDH, CRP, PaO₂, ALB ve Ca değerleri mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Bahri Abaylı ve arkadaşlarının 435 hasta dosyalarını geriye yönelik inceleyerek yaptığı çalışmada Ranson skorlama sistemi ile NLO arasında pozitif korelasyon olduğunu ispatlamışlar. Şöyleki istatistiksel sonuçlara bakacak olursak Ranson<3 hasta grubunda NLO nun ortalama değerleri 8,56 iken, Ranson >3 olan grupta bu değer 16,36 idi (99).

Yine Cho ve ark. araştırmalarında NLO ve PLO parametrelerini Ranson, Atlanta, BISAP ve Balthazar skorlama sistemleri ile karşılaştırmış ve şu sonuçlara ulaşmışlar. Hem NLO hem de PLO nun Ranson ($p<0.001$, $p<0.001$), Atlanta ($p<0.045$, $p<0.008$), BISAP ($p<0.012$, $p<0.020$) kriterleri arasında müsbet bağımlılık mevcutken Balthazar skoru ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p<0.083$, $p<0.095$) (68).

Yuchen Wang ve arkadaşları hipertrigliserideminin neden olduğu 110 AP tanılı hastanın dosyalarını retrospektif olarak taramaları sonucu şu sonuçlara varmışlar. NLO parametresi APACHE II ($p=0,049$) ve Ranson ($p<0,001$) skorlama sistemleriyle pozitif korelasyon halindeyken PLO sadece Ranson kriterleri ile müsbet uyumluluk göstermekteydi ($p=0,038$) (100).

Yasemin K. ve arkadaşlarının 418 hastanın verilerini geriye yönelik olarak tarama sonuçlarında NLO ve PLO nun Ranson kriterleriyle pozitif korele olduğu kanaatine varmışlar ($p=0,001$ ve $p=0,002$) (95).

Kamil K ve meslektaşları retrospektiv olarak AP tanılı 100 hasta dosyası üzerinde yürüttükleri bir araştırmada NLO Ranson ve Balthazar skorlama sistemleriyle karşılaştırılmış ve Ranson ile pozitif korelasyon gösterilirken Balthazar ile istatistiksel olarak anlamlı bağıllık gösterilememiştir ($p<0,001$ ve $p=0,011$) (94).

Literatürde NLO ve PLO değerleri ile AP skorlama sistemlerinin karşılaştırılmasına yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda NLO ve PLO değerleri ile prognoz sistemlerini karşılatırarak aralarındaki korelasyon bağının güvenilirliğini ortaya koyan analizler yapılmıştır. Mortalite tahmini üzerine, skorlama sistemleriyle kıyasladığımızda Ranson, Imrie, BISAP sistemleri ve PLO arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,008$, $p<0,005$, $p<0,006$). Balthazar sistemi ile PLO arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,117$). Şiddet belirleyici skorlama sistemleri ile NLO'nun effektivitesinin karşılaştırılması sonuçları ise şöyleydi; NLO ile BISAP, Ranson ve Imrie skorlama sistemleri ile arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.002$, $p<0.000$, $p<0.001$). Ama buna karşılık mortalite olan ve olmayan gruplarda NLO ve Balthazar skorlama sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı uyumluluk gözlenmedi ($p=0.908$).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız AP tanısı almış 472 hastada mortalitenin ve AP'nin şiddetinin öngörülmesinde daha kolay, kullanışlı, ucuz ve prediktif değere sahip parametreler bulmak ve bu parameterleri diğer skorlama sistemleri ile karşılaştırılmasına yönelik retrospektif bir araştırmadır. Elde ettiğimiz verilere göre;

1. Mortalite olan hasta grubunda WBC, HCT, NEU, LYM, NLO, PLT, PLO, BUN, Kreatin, LDH, CRP, PaO₂, ALB ve Ca değerleri mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

2. NLO değeri, sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen bir parametredir. Çalışmamızda morbidite ve mortaliteni tahmin etmede anlamlı olduğu bulunmuştur.

3. PLO değeri de hastalığın şiddetini öngörmeye prediktif değere sahiptir.

4. Çalışmamızda aynı zamanda hastalığın ağırlaşmasını tahmin etmede kullanılan skorlama sistemlerinin de effektivitesi incelenmiştir. Sonuçlara göre Ranson, IMRIE ve BISAP sistemlerinin mortalitete öngörmedeki pozitiflik derecesi Balthazar oranla daha yüksek bulundu.

6. Hem NLO hem de PLO değerleri hastalığın şiddetini öngörmeye prediktif değere sahiptir ve skorlama sistemlerinden Ranson, BISAP, IMRIE sistemleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. NLO ve PLO değerlerine göre ayrımı yapılan hasta gruplarında ise Balthazar skoru anlamlı fark oluşturamamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda NLO ve PLO'nun biliyer AP tanısında anlamlı değeri olabileceği gösterilmiştir. Prognozu öngörmek için kullanılan mevcut skorlama yöntemlerinin birçoğu karmaşık ve değişik zaman aralıklarında tekrarlanmaları gerekmektedir fakat NLO ve PLO'nun prognozu belirleyebilecek kolay ve düşük maliyetli bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır. Biliyer AP'in tanı ve gidişatı hakkında, klinik kullanımının yararlı olacağı ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Gail P. Reid, Eric W. Williams, Damian K. Francis, Michael G. Lee Acute pancreatitis: A 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Annals of Medicine and Surgery* 20 (2017) 103e108.
- 2) Saluja A.K, Steer M.L. Role of Cytokines and Other Mediators of Inflammation. *Pathophysiology of Pancreatitis Digestion* 1999;60 (suppl 1):27-33.
- 3) R.F. Thoeni. The revised atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment, *Radiology* 262(2012) 751e764.
- 4) P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr, et al., Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, *Gut* 62 (2013) 102e111.
- 5) Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:294-9.
- 6) 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;57:1698-703
- 7) A. Maheshwar, Surendhar Mohan, Ram prasath, K. Rajalakshmi. Comparison Study of Apache-II Vs Ranson's scoring And CT Severity Index for Its Outcome in Acute Pancreatitis In MMC & RI. *OSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 16, Issue 6 Ver. I (June. 2017), PP 15-24.
- 8) Ajay K. Khanna, Susanta Meher, Shashi Prakash, Satyendra Kumar Tiwary, Usha Singh, Arvind Srivastava et.al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surgery*. 2013.
- 9) S. Purkayastha, A. Chow, T. Athanasiou, Sukhmeet Panesar, James Kinross, Paris Tekkis, Ara Darzi, "Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited," *World Journal of Surgery*, vol. 30, no. 9, pp. 1713–1721, 2006.
- 10) Longnecker D. *Anatomy and Histology of the Pancreas*. Version 1.0, March 21, 2014.
- 11) Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 6th ed. London: W.B. Saunders Company; 1981.

- 12) Scott Tenner, John Baill, John DeWitt, and Santhi Swaroop Vege. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol advance online publication, 30 July 2013.
- 13) Hemphill RR, Santen SA. Pancreatic disorders. In: Marx J A, Hockberger R S, Walls R M, et al. Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice. 8th edition, part 3, 2014: 1205 -1215.
- 14) Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone pancreatitis: Biliary tract pathology in relation to time of operation. Ann Surg 1981;194(3):305-12.
- 15) Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. Hepato -Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi [Internet]. 2002; (28):[239-62 pp].
- 16) Acosta JM, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause of Acute pancreatitis. New England Journal of Medicine. 1974; 290: 484.
- 17) Göral V. Acute pancreatitis. Clinic, Following Up and Treatment. Türkiye. Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2(15):35-41.
- 18) Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: etiopathogenesis and management. Indian J Endocrinol Metab 2013;17:799-805.
- 19) Baretto SG, Tiong L, Williams R. Drug-Induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-center experience from Australia. J Pancreas 2011;12:581-585.
- 20) Simpson WF, Adams DB, Metcalf JS. Pankreatit olarak ortaya çıkan işlevsiz pankreatik nöroendokrin tümörler: Dört olgu sunumu. Pankreas 1988; 3: 223– 231.
- 21) Koşargelir M. Gastrointestinal Aciller, Akut Pankreatit. Çeviri Editörleri; Cete Y, Denizbası A, Cevik AA, Oktay C, Atilla R. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu Çeviri Kitabı. Nobel Basım Yayınevi, ISBN: 978-975-420-9440, İstanbul, 2013: 558-566.
- 22) Banks PA, Freeman ML, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006;101:2379–2400.
- 23) Patrick H. Gibson, Brian H. Cuthbertson, Bernard L. Croal, Daniela Rae, Hussein El-Shafei, George Gibson, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2010;105:186- 91. 29.
- 24) Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2004;93:532-6.

- 25) Zheng-Shui Xu, Fa-Peng Zhang, Yin Zhang, Yong-Peng Ou-Yang, Xiao-Wen Yu, Wen-Long Wang et. al. Prognostic role of the pretreatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 9900399012-9
- 26) Liqun Wang, Di Liang, Xiaoli Xu, Jing Jin, Shumei Li, GuoTian, et al. The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer. *Oncol Lett* 2017;14: 6449-6456.
- 27) Boztaş G. Akut pankreatit. In: Çalangu S, Güler K (eds). *Acil Dahiliye*. 6.baskı. 2002: 359-81.
- 28) Clyne B, Olshaker JS. The C reactive protein. *J Emerg Med* 1999;6;1019-25.
- 29) Carroll JK, Herrick B, Gipson T. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75(10):1513-20.
- 30) Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(s1):S15-S39.
- 31) Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T. Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis-analysis of a nationwide survey of acute pancreatitis in Japan Berhardt LV. *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers.2013:147-160.
- 32) Raffaele Pezzilli, Bahjat Barakat, Dario Fabbri, Andrea Imbrogno, Mario Cavazza. Acute Pancreatitis: Pathophysiology, Clinical Aspects, Diagnosis e Treatment. Article in *Emergency Care Journal* · June 2011.
- 33) Matos C, Cappeliez O, Winant C, Coppens E, Devière J, Metens T. MR imaging of the pancreas: a pictorial tour. *Radiographics* 2002; 22: e2.
- 34) Larvin M. Management of infected pancreatic necrosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 107-114.
- 35) Kiran K Busireddy, Mamdoh AlObaidy, Miguel Ramalho, Janaka Kalubowila, Liu Baodong, Ilaria Santagostino, Richard C Semelka. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 August 15; 5(3): 252-270 ISSN 2150-5330.
- 36) Buter A, Imrie C, Carter C, Evans S, McKay C. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2002;89:298-302.

- 37) Vikesh K. Singh, Bechien U. Wu, Thomas L. Bollen, Kathryn Repas, Rie Maurer, Richard S. Johannes. et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:966-9.
- 38) Gordon J. Ruan, Steve S. Bhimji, Ranson Criteria. Last Update: October 27, 2018.
- 39) Potchavit Aphinives, Chananya Karunasumetta, Vajarabhongsa Bhudhisawasdi, O-tur Saesaew. Acute Pancreatitis: Assessment Severity with Ranson Score and CT Evaluation. *J Med Assoc Thai* Vol. 94 No. 4 2011:437.
- 40) Vikesh K. Singh, Thomas L. Bollen, Bechien U. Wu, Kathryn Repas, Rie Maurer, Song Yu. et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9:1098-1103.
- 41) Anubhav Harshit Kumar and Mahavir Singh Griwan. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology Report*, 6(2), 2018, 127–131.
- 42) Vimal Bhandari, Jiten Jaipuria, Mohit Singh, and Avneet Singh Chawla. Intra-Abdominal Pressure in the Early Phase of Severe Acute Pancreatitis: Canary in a Coal Mine? Results from a Rigorous Validation Protocol. *Gut and Liver*, Vol. 7, No. 6, November 2013, pp. 731-738.
- 43) Dr Rithin Suvarna, Dr Aravind Pallipady, Dr Nithish Bhandary and Dr Hanumanthappa. The Clinical Prognostic Indicators of Acute Pancreatitis by Apache II Scoring. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 June, Vol-5(3): 459-463.
- 44) Joon Hyun Cho, Tae Nyeun Kim, Hyun Hee Chung, Kook Hyun Kim. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015 February 28; 21(8): 2387-2394.
- 45) Wei Gao, Hong-Xia Yang, Cheng-En Ma. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.. 2015 Jun 19;10(6):e0130412.
- 46) Schutte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):75-90.
- 47) Marco Simoesa, Patricia Alvesa, Helder Espertoa, Catarina Canhaa, Elisa Meiraa, Erica Ferreiraa , et al.. Predicting Acute Pancreatitis Severity: Comparison of Prognostic Scores. *Gastroenterology Research* 2011;4(5):216-222.

- 48) Eftihia Polyzogopoulou, Christos Bikas, Dimitris Danikas, Aggelos Koutras, Fotis Kalfarentzos and Charalambos A. Gogos. Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 150-4.
- 49) Ting-Kai Leung, Chi-Ming Lee, Shyr-Yi Lin, Hsin-Chi Chen, Hung-Jung Wang, Li-Kuo Shen, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11(38):6049-6052.
- 50) Koenraad J. Mortelé, Patricia J. Mergo, Helena M. Taylor, Walter Wiesner, Vito Cantisani, Michael D. Ernst. Et al. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings. *Eur J Radiol.* 2004;52(1):67-72.
- 51) Windsor JA, Johnson CD, Petrov MS, Lamer P, Garg PK, Papanichou GI. Classifying the severity of acute pancreatitis: towards a way forward. *Pancreatology* 2015;15:101-104.
- 52) Thomas L. Bollen, Vikesh K. Singh, Rie Maurer, Kathryn Repas, Hendrik W. van Es, Peter A. Banks. et al. Comparative Evaluation of the Modified CT Severity Index and CT Severity Index in Assessing Severity of Acute Pancreatitis. *Division of Gastroenterology. Original Research AJR* 2011; 197:386-392.
- 53) Bhagyaraj Ambaraya Jeevangi, Ravi Kumar Yeli, Rajaneesh Borugadda, Nagababu Pyadala. Management of Acute Pancreatitis by Using Modified Computed Tomography Severity Index. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology.* 2018;3(1):91-95.
- 54) Gumaste VV, Aron J. Pseudocyst management: endoscopic drainage and other emerging techniques. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 326-331 PMID: 20142757.
- 55) Zerem E, Imamović G, Omerović S, Ljuca F, Haracić B. Percutaneous treatment for symptomatic pancreatic pseudocysts: Long-term results in a single center. *Eur J Intern Med* 2010; 21:393-397 PMID: 20816592.
- 56) Enrique de-Madaria, José Pamies-Guilabert, Guillermo García, José L. de Benito, Jennifer Hinojosa-Guadix, Fátima Fernández Gutiérrez del Álamo. Et.al. Local and Systemic Complications of Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification: A Nation-Wide Multicenter Prospective Study. April 2015. Volume 148(4), S-545.
- 57) Wu BU and P.A Banks. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2013. 144(6):1272-1281.

- 58) Fengming Yi, Liuqing Ge, Jie Zhao, Yuan Lei, Feng Zhou, Zhifen Chen, et al., Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Internal Medicine*, 2012. 51(6):523-530.
- 59) Edward L. Bradley, Keith Allen. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991; 161: 19-24; discussion 24-25.
- 60) Kivilaakso E, Fräki O, Nikki P, Lempinen M. Resection of the pancreas for acute fulminant pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 493-498.
- 61) Hartwig W, Werner J, Müller CA, Uhl W, Büchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 429-435
- 62) Charnley RM, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Oppong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006; 38: 925-928.
- 63) Bradley EL, Howard TJ, Van Sonnenberg E, Fotoohi M. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidencebased review of surgical and percutaneous alternatives. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 634-639.
- 64) Carter CR, Mc Kay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000; 232: 175-180.
- 65) Cuschieri A. Pancreatic necrosis: pathogenesis and endoscopic management. *Semin Laparosc Surg* 2002; 9: 54-63.
- 66) Anne F. Peery, Evan S. Dellon, Jennifer Lund, Seth D. Crockett, Christopher E. McGowan, William J Bulsiewicz et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143:1179.
- 67) Yushun Zhang, Wei Wu, Liming Dong, Chong Yang, Ping Fan, Heshui Wu. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine* (2016) 95:37(e4746).
- 68) Seung Kook Cho, Saehyun Jung, Kyong Joo Lee and Jae Woo Kim. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterology* (2018).
- 69) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Apr;11(2):97-103.

- 70) Georgios I Papachristou, Venkata Muddana, Dhiraj Yadav, Michael O'Connell, Michael K Sanders, Adam Slivka; *et al.* Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010 105: 435 – 41.
- 71) Bechien u. Wu, Richard s. Johannes, Xiaowu Sun, Darwin l. Conwell, and Peter a. Banks. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis *gastroenterology* 2009 ;137: 129 – 35.
- 72) Rawad Mounzer, Christopher J. Langmed. Bechien U. Wu., Anna C.Evans, Faraz Bishehsari, Venkata Muddana *et al.* Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 1476 – 82
- 73)Zarnescu NO, Costea R, Zarnescu (Vasiliu) EC, Neagu S. Clinico-biochemical factors to early predict biliary etiology of acute pancreatitis: age, female gender, and ALT. *Journal of Medicine and Life* Vol. 8, Issue 4, October-December 2015, pp.523-526.
- 74) Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015;23(Pt A):68-74.
- 75) Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* 2015; 25;15:87.
- 76) Basnayake C, Ratnam D. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr* 2015;38(4):128-30.
- 77) Aravind Suppiah, Deep Malde, Tameem Arab, Mazin Hamed, Victoria Allgar, Andrew M. Smith *et al.* The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg* 2013;17(4):675-81.
- 78) Yao J, Lv G. Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4(8):e004721.
- 79) McPherson RA, Matthew R. Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2011. 254-5.
- 80) Lindner J, Skokanova V. Acute phase proteins in acute pancreatitis. *Rozhl Chir* 1995;74(1):21-4.
- 81) Makela JT, Eial H, Kiviniemi H, *et al.* Computed tomography severity index and C reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2007;194(1):30-34.

- 82) J P Neoptolemos, E A Kemppainen, J M Mayer, J M Fitzpatrick, M G T Raraty, J Slavin. et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: amulticentre study. *The Lancet* 2000;355:1955–60.
- 83) Adem Kucuk, Mehmet Fatih Erol, Soner Senel, Emir Eroler, Havvanur Alparslan Yumun, Ali Ugur Uslu et al. The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *Korean J Intern Med* 2016;31(2):386-391
- 84) Basem Azab Neil Jaglall Jean Paul Atallah Ari Lamet Venkat Raja-Surya Bachir Farah Martin Lesser Warren D. Widmann. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2011;11:445–452
- 85) Ergenc H. Akut pankreatit şiddetinin değerlendirilmesinde nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının rolü. *Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, 2015, Sakarya.
- 86) Mehmet İlhan, Gülşah İlhan, Ali Fuat Kaan Gök, Süleyman Bademler, Fatma Verit Atmaca, Cemalettin Ertekin. Evaluation of neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and red blood cell distribution width–platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. Pages 1476-1480.
- 87) Fang-Yih Liaw, Ching-Fu Huang, Wei-Liang Chen, Li-Wei Wu, Tao-Chun Peng, Yaw-Wen Chang et al. Higher platelet-to-lymphocyte ratio increased the risk of sarcopenia in the community-dwelling older adults. *Sci Rep* 2017; 7: 16609.
- 88) Yuan Gao, Wen-Jie Wang, Qiaoming Zhi, Meng Shen, Min Jiang, Xiaojie Bian et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 88835-88844.
- 89) Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: A meta-analysis and systematic review. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 967-981.
- 90) Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 589-93.
- 91) Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfahoglu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 591-6.

- 92) Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Gineköl Pol* 2014; 85: 197-203.
- 93) Daglar HK, Kirbas A, Kaya B, Kilincoglu F. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 801-5.
- 94) Lütü Canat, Samir Agalarov, Fatih Akkaş, Hasan Anıl Atalay, İlter Alkan, Süleyman Sami Çakırlat. Platelet-to-Lymphocyte Ratio is an Independent Prognostic Factor in Clinically Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma. January 2018
- 95) Yasemin KAYA, Harun DÜĞEROĞLU Hamza ÇINAR.. Akut Pankreatitin Şiddeti ile Platelet Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki. *Tıp Derg.* 2017; 31 (3): 137 – 141.
- 96) Jian Liu, Feng Cao, Xiao-min Dong, Peng-yu Li, Hai-chao Li, Bao-ju Qi et al. Early prediction of organ failure under the revised Atlanta classification. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: 46-52.
- 97) Shoukang Li, Yushun Zhang, Mengjiao Li, Chao Xie and Heshui Wu. Serum albumin, a good indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. Li et al. *BMC Gastroenterology* (2017) 17:59
- 98) Wenzheng Zhang, Jiang Hu, Bihui Yao, Xvsheng Yang, Lei Song, Ting Yin et al. Evaluation of Early Prognostic Factors of Mortality in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Hindawi Gastroenterology Research and Practice* Volume 2017, Article ID 8363561, 6 pages
- 99) Bahri Abaylı, Genco Gençdal, Şerife Değirmencioğlu Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal.* 2018; e22437.
- 100) Yuchen Wang, Harry E. Fuentes, Bashar M. Attar, Palash Jaiswal, Melchor Demetria. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Pancreatol* 17 (2017) 893e897.
- 101) Kamil Kokulu, Yahya Kemal Günaydın, Nazire Belgin Akıllı, Ramazan Köylü, Ekrem Taha Sert, Öznur Köylü. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 684-91.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sadıg Şekiliyev
Doğum yeri ve tarihi : Azerbaycan/1983
Uyruğu : Azerbaycan
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Tamamlandı
İletişim adresi ve telefonu: Halil Rıfat Paşa mah. İstanbul. Tel: 0543 761 90 40
Yabancı dili : Almanca (çok iyi), Rusca (çok iyi), İngilizce (orta)
E mail adresi : ss.surgeon@hotmail.com

II- Eğitimi

2013-2019: SBU Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği: Genel Cerrahi Asistanlığı
2011-2012: Klinik für Urologie und Kinderurologie Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
2000-2006: Azerbaycan Uluslararası-Tıp Üniversitesi
1990-1999: 2 sayılı Hebibbey Mahmudbeyov adına Fen bilimleri lisesi

III-Ünvanları

Tıp Doktoru:2006
Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2013

IV- Mesleki Deneyimi

2013-2019: SBU Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Asistan Doktorluk
2006-2007: Gakh İlçe Hastanesi' de Pratisyen Hekim (Azerbaycan)
2004-2006: Bakü-Şehir Hastanesi' de Pratisyen Hekim (Azerbaycan)

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/07/2018-E.17260



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı

BEND1PY7

Sayı : 48865165-020
Konu : Olurlar, Onaylar

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Sadık ŞEKİLİYEV
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Genel Cerrahi
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr.Fikret EZBERCİ
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	02.07.2018
Karar No:	40
Tez Konusu:	(X) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeyegerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

e-imzalıdır

Prof. Dr. Fikret EZBERCİ
Anabilim Dalı Başkanı

Adres:Mektebi Tıbbiyye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Fikret EZBERCİ
Unvanı: Öğretim Üyesi
Tel No: 5322725438

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik kurul

Sayın Prof.Dr.Servet Rüştü KARAHAN
Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu

Kliniğinizde yürütmeyi planladığımız 'Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) Trombosit Lenfosit Oranı (TLO) ve Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği (RDW) ve RDW Trombosit Oranı (RPR) 'nin Akut Bilier Pankreatitte Şiddet Belirleyicisi Olarak Kanıtlanması, Ranson ve Diğer Skoring Sistemleri ile Karşılaştırılması' isimli retrospektif çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24/07/2018 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 947 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

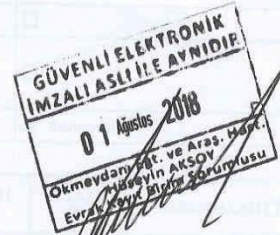
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ziya SALTURK
Doç.Doktor

EKLER:
1 adet kara evrakı

SBÜ Okmeydanı Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurulu

ASLI GİBİDİR



Darülaceze cad. no:25 Şişli İSTANBUL
Faks No:02123145588

e-Posta:keziban.tokgoz@saglik.gov.tr İnt.Adresi: etikkurul@okmeydani.gov.tr

Bilgi için:Keziban TOKGÖZ
Unvan:HEMŞİRE

Telefon No:02123145588

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden d0e96ef9-d514-498d-91a1-01c5cc913f69 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.