



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR
TEPECİK EĞİTİM SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES BELİRTECİ OLAN İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. Hakan YARKICI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR-2018



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR
TEPECİK EĞİTİM SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES BELİRTECİ OLAN İSKEMİ
MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan YARKICI

Prof. Dr. Harun AKAR

Doç. Dr. Gözde DERVİŞ HAKİM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR-2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve çalışma sürecim boyunca manevi desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, klinik şefimiz ve değerli hocamız Prof. Dr. Harun Akar'a,

Tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde yardım ve desteğini esirgemeyen asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım, tez danışmanım Doç. Dr. Gözde Derviş Hakim'e,

Sadece tıbbi bilgi ve deneyimleri ile değil, asistanlık eğitimim boyunca hayat tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Doç. Dr. Cengiz Ceylan, Doç. Dr. Hamiyet Yılmaz Yaşar, Uzm. Dr. Sibel Demiral Sezer'e,

Tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Doç. Dr. Erdem Özel, Uzm. Dr. Ersin Çağrı Şimşek, Uzm. Dr. İnan Mutlu ve Prof. Dr. Serir Özkan'a,

Tezimin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ayfer Çolak'a, hastanemiz Biyokimya bölümü asistanlarından başta Dr. Elif Arı olmak üzere yardımlarını esirgemeyen tüm biyokimya asistanlarına,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, istatistik ve teknik konularda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Candan Kendir'e,

Bugünlere gelmemde sonsuz destek ve emeği olan, her zaman yanımda duran annem Serpil Yarkıcı, babam Nizamettin Yarkıcı'ya,

Tezimi yazım aşamasında her daim desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Eyşan Özgür Yarkıcı'ya teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii, iii
KISALTMALAR.....	iv, v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Pankreas Fizyolojisi.....	
2.2. Akut Pankreatit.....	
2.2.1. Akut Pankreatit Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	
2.2.2. Akut Pankreatit Etyolojisi.....	
2.2.3. Akut Pankreatit Patofizyolojisi.....	
2.2.4. Akut Pankreatit Kliniği.....	
2.2.5. Akut Pankreatitte Laboratuvar.....	
2.2.6. Akut Pankreatitte Radyoloji.....	
2.2.7. Akut Pankreatitte Hastalık Şiddetine Göre Sınıflama.....	
2.2.8. Akut Pankreatitte Skorelama Sistemleri.....	
2.2.9. Akut Pankreatitte Prognostik Kriterler.....	
2.2.10. Akut Pankreatitte Tedavi	
2.2.10.1. Genel İlkeler.....	
2.2.10.2. Sıvı Resüsitasyonu.....	
2.2.10.3. Solunumsal Tedavi İlkeleri.....	
2.2.10.4. Kardiyovasküler Tedavi İlkeleri.....	
2.2.10.5. Metabolik Komplikasyonların Tedavisi.....	
2.2.10.6. Antibiyotiklerin Tedavideki Yeri.....	

2.2.10.7. Nutrisyon.....	
2.2.11. Akut Pankreatitte Komplikasyonlar.....	
2.2.11.1. Lokal Komplikasyonlar.....	
2.2.11.2. Sistemik Komplikasyonlar.....	
2.3. İskemik Modifiye Albumin.....	
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. Araştırma Modeli.....	
3.2. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler	
3.3. İstatiksel Analizler	
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	55
EK 1. Etik Kurul Onay Formu.....	
EK 2. Tez Konusu Onay Formu	
EK 3. Özgeçmiş	
EK 4. Tez Sınavı Sonuç Formu.....	

KISALTMALAR

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACB	Albumin Kobalt Bağlama
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanintransaminaz
AP	Akut Pankreatit
APACHE-II	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation
ARDS	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AST	Aspartattransaminaz
BISAP	Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan üre azotu
CFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
CRP	C reaktif protein
DTT	Dithiothreitol
EBV	Ebstein Barr virüs
ESR	Sedimentasyon Hızı
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
FDA	Food and Drug Administration
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
IL-1	Interlökin-1
IL-2	Interlökin-2
IL-6	Interlökin-6
IL-8	Interlökin-8
IMA	İskemi Modifiye Albumin

LDH	Laktat Dehidrogenaz
MCV	Mean Korpüsküler Volüm
MRCP	Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MODS	Multi Organ Yetmezliği Sendromu
NEU	Nötrofil
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PAN	Poliarteridis Nodosa
PEEP	Pozitif Eksprasyon Sonu Basıncı
PSTI	Pankreatik Sekretuar Tripsin İnhibitör
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritamatozus
SPINK-1	Serin Proteaz İnhibitör Kazal Tip-1
TAP	Tripsinojen Aktivasyon Peptidi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC	Beyaz kan hücresi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Akut Pankreatit Etyolojisi.....
Tablo 2.	Atlanta 1992 ve revize edilen 2012 Atlanta sınıflandırması.....
Tablo 3.	SIRS kriterleri.....
Tablo 4.	Ranson Skorlaması.....
Tablo 5.	Baltazar Skorlaması.....
Tablo 6.	Çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve hastalığa dair bazı özelliklerine göre dağılımı.....
Tablo 7.	Çalışma popülasyonunun bazı laboratuvar özellikleri ve hastalık prognoz sınıflamalarına göre dağılımı.....
Tablo 8.	Çalışma popülasyonunun yaş ve laboratuvar değerleri ortalamaları
Tablo 9.	Bireylerin ortalama İMA değerleri.....
Tablo 10.	Yaş ve laboratuvar değerlerinin İMA ile korelasyonu.....
Tablo 11.	Yaş ve laboratuvar değerlerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi.....
Tablo 12.	Bireylerin hastalık şiddeti, Ranson, Bisap, Haps ve Atlanta skorumaya sistemlerine göre değerlerinin İMA ile korelasyonu.....

FIGÜRLER DİZİNİ

- Figür 1.** İskemi Modifiye Albumin.....
- Figür 2.** Hastaların hastalık etiyolojisine göre sınıflandırılması.....
- Figür 3.** Hastaların hastalık şiddeti sınıflamasına göre İMA düzeylerinin Boxplot ile gösterilmesi.....



ÖZET

Amaç: Akut Pankreatit (AP), inaktif haldeki sindirim enzimlerinin çeşitli sebeplerle aktif hale geçerek pankreas dokusunu sindirmesi sonucunda gelişen bakteriyel olmayan inflamasyon ile karakterize bir tablodur. Son dönemde AP gelişiminde iskemi temelli süreçler düşünülmüş, hastalığın tayini ve prognostik takibinde iskemi belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. İskemi Modifiye Albumin (İMA) bu kapsamda araştırma makalelerinde yerini alan bir belirteç olmuştur. Bu tezde AP'li hastalarda sık kullanılan prognostik marker ve skorlama sistemleri ile kandaki İMA düzeyi ilişkisini belirlemek, AP'li hastalarda İMA parametresinin hastalık şiddetini ve prognoz tayinini belirlemede kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran 18 yaş üstü AP tanılı 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), daha önce pankreatit atağı olup olmaması durumu, sonlanım durumları (taburculuk veya eksitus), hastalık etyolojisi, hastalık şiddeti, pankreatit tipi (nekrotizan veya ödematöz oluşu), AP prognostik skorlama sistemleri puanları, biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Oluşturulan gruplar ile İMA değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. ANOVA, Post- Hoc Bonferroni testi, korelasyon analizi uygulandı ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Analizlere göre; bireylerin yaşı, nötrofil (NEU) düzeyi ve prokalsitonin düzeyi ile İMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon gösterirken, albumin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon gösterdi. İMA düzeyi ile yaş arasında zayıf ($r=0,198$, $p=0,048$), NEU düzeyi arasında zayıf ($r=0,228$, $p=0,022$) ve prokalsitonin düzeyi arasında orta şiddetli ($r=0,380$, $p<0,001$) korelasyon bulunurken, albumin düzeyi ile negatif orta şiddetli ($r=-0,396$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi. İMA ile kan üre azotu (BUN) arasında zayıf istatistiksel olarak anlamsız korelasyon bulundu ($r=0,124$, $p=0,219$). İMA değerleri ile hastalık şiddeti grupları arasında, ağır hastalık şiddeti grubunda İMA değeri ($0,67\pm0,16$), hafif

grubuna ($0,45\pm0,12$) ve orta hastalık şiddeti grubuna ($0,44\pm0,13$) göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). İMA değerleri ile özellikle Ranson skorlamasında en yüksek puanı alan grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,016$). Bisap (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis) skorlamasına göre de en yüksek puan alan grup ile İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,002$). Ancak İMA ile HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) skoru arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı. ($p=0,648$).

Sonuç: Bizim çalışmamızda İMA ile AP ilişkisi değerlendirilmiş olup; AP'li hastalarda kandaki İMA değeri yüksekliği; ileri yaşla, hastalık şiddeti artışı ile, Ranson ve Bisap skoru yüksekliği ile ve prokalsitonin yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. AP prognozunu en iyi gösteren laboratuvar parametreleri arasında gösterilen BUN değeri, hematokrit (HCT), skorlama sistemlerinden ise HAPS skoru ile korelasyon izlenmemiştir. Her ne kadar İMA düzeyinin AP prognozunu belirlemede fayda sağlayabileceğini öngörsek de daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objective: Acute pancreatitis (AP) is characterized by non-bacterial inflammation caused by inactive digestive enzymes to be activated for a variety of reasons digest the pancreatic tissue. Recently, ischemia based processes have been considered in the AP progress, and ischemia markers have been used in the determination and prognostic follow-up of the disease. In this context, Ischemia Modified Albumin (IMA) has taken its place in research articles. We aimed to determine the relationship between IMA and frequently used prognostic marker and scoring systems in patients with AP and to evaluate the use of IMA parameter in AP patients to determine disease severity and prognosis.

Materials and Methods: The study included 100 patients with AP over 18 years of age who applied to T.C. University of Health Sciences, İzmir Tepecik Health Application and Research Center, Clinic of Gastroenterology. Patients included in the study; age, gender, body mass index (BMI), the presence of a

previous episode of pancreatitis, outcome (discharge or death), disease etiology, disease severity, type of pancreatitis (necrotizing or edematous form), AP prognostic scoring system, biochemical parameters were recorded. IMA values were compared statistically with the groups.

SPSS 15.0 package program was used for statistical analysis. ANOVA, Post-Hoc Bonferroni test, correlation analysis was performed and p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: According to the analyzes; age, neutrophil (NEU) and procalcitonin levels and IMA level were statistically significant positive correlation, while the albumin level showed a statistically significant negative correlation. There was a weak correlation between IMA level and age ($r = 0,198$, $p = 0,048$), NEU ($r = 0,228$, $p = 0,022$) and moderate correlation between procalcitonin level ($r = 0,380$, $p < 0,001$). Negative moderate correlation between IMA and albumin were determined ($r = -0.396$, $p < 0.001$). There wasn't statistically significant correlation between IMA and blood urea nitrogen (BUN) ($r = 0.194$, $p = 0.219$). According to IMA values and severity of disease groups, IMA value (0.67 ± 0.16) in severe group was detected statistically high ($p = 0.001$) than mild group (0.45 ± 0.12) and moderate severity group (0.44 ± 0.13). There was a significant difference between IMA values and the group with the highest score in Ranson scores ($p = 0.016$). According to Bisap (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) scores, a statistically significant difference was found between the highest Bisap score and IMA values ($p = 0.002$). However, no significant difference was found between IMA and HAPS (Harmless Acute Pancreatits Score) scores ($p = 0.648$).

Conclusion: In our study, the relationship between IMA and AP was evaluated. High IMA values in blood in patients with AP; it was associated with increased age, increased disease severity, high Ranson and Bisap score and procalcitonin elevation. There was no correlation between IMA and BUN, hematocrit (HCT) values and HAPS score. Although IMA levels may be useful in determining the prognosis of AP, more comprehensive studies are needed.

1. GİRİŞ AMAÇ

AP, inaktif haldeki sindirim enzimlerinin çeşitli sebeplerle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi sonucunda gelişen bakteriyel dışı inflamasyon ile karakterize bir tablodur (1). AP'nin en sık nedenleri safra taşı ve alkoldür. Hastaların %80'inde gelişen pankreatit tablosu kendini sınırlayan ılımlı seyir gösterip nadiren lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açan destek tedavisi ile düzelebilen akut ödematöz pankreatit tipindedir. Geri kalan %20 oranındaki hastalarda ise tablo şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu, akut nekrotizan pankreatit şeklindedir (2).

Günümüz şartlarında AP etyopatogenezi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. 1856'da Claude Bernard'ın pankreatik kanala safra reflüsünün pankreatite yol açtığı görüşü ile başlayan etyopatogenezi aydınlatma süreci halihazırda kesin anlamda netlik kazanmamıştır (2).

AP seyri ve hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ranson kriterleri, HAPS, Imrie skoru (modifiye Glasgow II skorlaması), BISAP skorlama sistemleri bunlardan bazılarıdır. Hastalığın prognostik açıdan sınıflandırılması ve şiddetinin belirlenmesi mortalite veya gelişebilecek olası komplikasyonları öngörmede son derece önemlidir.

Son dönemde AP gelişiminde iskemi temelli süreçler düşünülmüş, hastalığın tayini ve prognostik takibinde iskemi belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. İMA bu kapsamda araştırma makalelerinde yerini alan bir belirteç olmuştur. Karaciğerde sentezlenen albümin proteininin, iskemi sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri ile etkileşerek bazı kimyasal reaksiyonlar geçirmesi sonucu N-terminal bölgesinde değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle albüminin kobalt ile bağlanma kapasitesi düşer. Oluşan bu yeni albümin molekülüne İMA denir. İMA'nın oluşumu iskeminin en erken belirtecidir.

Literatürde İMA, AP'de daha çok deneysel çalışmalarda hastalık tayini açısından kullanılabilirliği araştırılmış, AP'de yükseldiği gösterilmiş ancak prognostik açıdan geçerliliği konusunda daha çok deneysel çalışmalar ile sınırlı kalmıştır. Klinik çalışmalar içinde İMA-AP ilişkisi henüz yeterli ölçüde detaylandırılmamıştır.

Bu tezde AP'li hastalarda rutinde kullanılan inflamasyon markerları, prognostik marker ve skorlama sistemleri ile İMA parametresinin korelasyonunun ölçülmesi, AP'li hastalarda İMA parametresinin prognostik marker olarak ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılabilirliği amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas hem endokrin, hem de ekzokrin salgı fonksiyonuna sahip bir bezdir. Pankreasın büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumlu iken, Langerhans adacıkları endokrin salgı yapımından sorumludur (3). Langerhans adacıkları morfolojik olarak birbirinden ayrılan üç tip hücreden meydana gelmektedirler.

BETA hücreleri: Adacık hücrelerinin %60-80'ini oluşturur ve insülin salınımından sorumludurlar. İnsülin 51 aminoasitli bir polipeptid olup prekürsör proinsülininden yapılır. İnsülinin metabolik reaksiyonlarda birçok önemli görevi vardır.

ALFA hücreleri: Adacık hücrelerinin %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgırlar. Glukagon 29 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Kan şekerinin düşmesiyle salınımı artan glukagon, glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarak kan şekerini yükseltir.

DELTA hücreleri: Adacık hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgırlar. Somatostatin 14 aminoasitten oluşur. Dolaşımdaki yarı ömrü sadece 2 dakikadır. Barsaktan gıda emilimini uzatarak dokuların emilen gıdaları kullanmalarını geciktirerek besin maddelerinin hızla tüketimi engellenmiş olur (3).

Pankreasın ekzokrin salgısından sorumlu asinüsler günde ortalama 1,5-2 litre alkali berrak bir salgı salgırlar. Bu salgı yirmiden fazla sindirim enzimi içerir.

Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum, potasyum ve magnezyum olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyon ise klordur. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan

asitli kimusun nötralize edilmesinde görev alır. Pankreas ekzokrin salgısı üç temel besin maddesinin (karbonhidrat, yağ ve protein) sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteolitik enzimler; başta miktar olarak en fazla olan tripsin olmak üzere, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan oluşur. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlar. Diğer proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın hasarlanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta AP gelişir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitlere parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Amilaz enzimi karbonhidratları parçalar. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzimleri ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır (4).

2.2. Akut Pankreatit

2.2.1. Akut Pankreatit Tanımı ve Epidemiyolojisi

AP, pankreas enzimlerinin pankreas içinde aktifleşmesi ve pankreas dokusunun kendini sindirmesi neticesinde oluşan, pankreasın önemli hastalıklarından biridir. Tanı için şu 3 bulgudan en az 2'sinin varlığı gerekir; hafif veya şiddetli epigastrik ağrı, serum ve/veya idrar amilaz ve lipaz seviyelerinin normalin 3 katından fazla yüksekliği, görüntülemelerde AP'ye ait tipik bulguların varlığı şeklindedir (5,6).

AP, vakaların %80-90'ında kendini sınırlayan özel bir tedavi gerektirmeyen hafif seyirli iken, %10-20 vakada lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen şiddetli bir klinik seyir gösterebilir (7). AP'ye bağlı ölümlerin yaklaşık üçte biri,

hastalığın ilk haftasında ve ilerleyici organ yetmezliğine bağlı sistemik nedenlerle gelişir, hastaneye yatışın ikinci haftasından itibaren görülen ölümler genellikle enfekte pankreatik nekroz gibi yerel komplikasyonlara bağlıdır (8).

AP morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir hastalıktır. Amerika’da yıllık insidans 100.000’de 4,9 ile 35 arasında değişmektedir. Her yıl 300.000’den fazla hasta AP tanısıyla hastaneye yatmakta ve yaklaşık 20,000 vaka ölümle sonuçlanmaktadır (9). Erkeklerde, kadınlara göre daha sık görülmektedir. Siyah ırkta, beyazlara göre 3 kat daha sık görülmektedir.

2.2.2. Akut Pankreatit Etyolojisi

Safra taşı ve alkol tüm AP’lerin %70 ini oluşturmaktadır. Ülkemizde safra taşı etyolojik nedenler arasında ilk sırada yer almaktadır (10). Genellikle mekanik, toksik, metabolik sebeplere ikincil gelişir (Tablo-1).

Tablo 1. Akut pankreatit etyolojisi

Mekanik (obstrüktif)	Safra taşları, askariazis, periampuller divertikül veya kanser, ampuller stenoz, duodenal striktür
Toksik	Alkol, organofosfat zehirlenmesi, akrep zehiri
Metabolik	Hiperlipidemi, hiperkalsemi
İlaçlar	Kortikosteroidler, Metildopa, Didanozin, metronidazol, tetrasiklin, furosemid, L-asparaginaz, azathioprin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, kalsiyum
Enfeksiyöz	Virüsler (Sitomegalovirüs, Epstein Barr virüs, Hepatit B virus) Bakteriler (Mycoplasma, Legionella, Leptospira) Mantarlar (Aspergillus) Parazitler (Toxoplasma, Cryptosporidium)

Travma/iyatrojenik	Künt veya delici karın yaralanmaları, iyatrojenik (cerrahi, ERCP)
Konjenital	Pankreas divisum, Tip 4 Koledokosel
Vasküler	İskemi, emboli, vaskulit
Genetik	CFTR, SPINK1 mutasyonları
Diğer nedenler-İdiopatik	Gebelik, böbrek nakli, alfa-1 antitripsin eksikliği

CTFR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
SPINK1: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

En yaygın obstrüksiyon ilişkisi AP nedeni safra taşlarıdır. AP'lerin %40'ını oluşturur (11). Bu veriye rağmen AP hastaların sadece %3-7'sinde pankreatit gelişmektedir (12-13). Safra taşları ve pankreatit arasındaki ilişki ortak kanal teorisi ile açıklanmasına rağmen safra taşının pankreatik enflamasyonu başlatma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Alkol ikinci en sık neden olarak vakaların %35'inden sorumludur (11). Alkolün asiner hücreleri duyarlı hale getirdiği, sellüler lipid metabolizmasına etki edip, oksidatif stresi tetikleme suretiyle AP gelişmesine neden olduğu tahmin edilmektedir (14). Aşırı alkol alımı sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır. Pankreas iskemisi asiner hücrelerdeki inaktif ksantin dehidrogenazı aktif ksantin oksidaza dönüştürmekte ve bu enzim çeşitli substratlara, özellikle alkolün oksidasyon ürünü olan asetaldehite etki ederek serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu maddeler hücre ve lizozomların membranlarındaki fosfolipitlere etki ederek lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına, dolayısıyla hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar (15,16). Bu bilgilere rağmen net mekanizma açık değildir. Bordalo ve arkadaşları (17) alkolün asiner hücre metabolizmasına direkt toksik etki yaptığını savunmuşlardır. Bordalo'ya göre alkol sitoplazmik lipid akümüasyonu yapar, yağlı dejenerasyona neden olur, sellüler nekroz ve fibrozis gerçekleşir.

Tümörler pankreatik kanalı tıkama suretiyle AP gelişimine neden olabilir. En sık tümör intraduktal papiller müsinöz neoplazmlardır (18). Metil alkol ve organofosfatların da AP yaptığı raporlanmıştır (19). Bu toksinlerin pankreas

hiperstimülasyonuna bağı olarak AP yaptığı sanılmaktadır. Sigaranın alkolik ve idiopatik AP riskini artırdığı bilinirken biliyer AP’de etkisi gösterilmemiştir (20).

Hipertgliseridemi 3. en sık AP nedenidir. AP ataklarının %1,3-3,8’inden sorumludur. Serum trigliserid düzeyi 1000 mg/dl üzerine çıkınca AP’yi tetikleyebilir (21). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatotoksik olduğu düşünülmektedir (22).

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) günümüzde safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinde tetkik ve tedavi amacı ile sık kullanılan önemli bir invaziv tekniktir. Yapılan çalışmalarda ERCP sonrası AP gelişme oranları %1 ile %5 arasında olduğu belirtilmiştir (23). ERCP pankreas dokusunun direkt hasarı veya intraduktal basınç artışına yol açarak %2 ile %10 oranında AP gelişimine neden olabilir.

Abdominal travma, %17 vakada amilaz ve lipaz seviyelerinde artışa, %5 oranında da AP’ye neden olur. Özellikle penetre travmalarda (bıçak, kurşun vs.), künt travmalara göre daha sık AP gelişir (23).

Viral enfeksiyonlar, (Ebstein Barr virüsü (EBV), coxsackie virusu, kabakulak, echo virüsler, varisella zoster, kızamık virusu) bakteriyel enfeksiyonlar (mycoplasma pnömoni, campylobacter, salmonella ve mycobacterium tüberkülozis) AP nedeni olabilir. Clonorchis sinensis ve Ascaris lumbricoides gibi parazitlerin de pankreatite yol açtıkları belirtilmiştir. Parazitlerin duktal sistemi tıkamak suretiyle pankreatite yol açtıkları bildirilmektedir (24).

Günlük pratikte kullanılan bir kısım ilaç AP etiyolojisinde rol oynamaktadır. Salisilatlar, didanozin, tetrasiklinler, valproik asit, L-asparajinaz, vinka alkaloidleri, diüretikler, sülfonamidler gibi birçok ilaç AP’ye yol açabilmektedir (25). Bu etkilerini doğrudan toksisite yada hipersensitivite yolu ile yapabildikleri gibi, hiperkalsemiye neden olarak dolaylı yoldan da oluşturabilirler (26).

Nadir olarak AP ile ilişkili olan hiperkalsemide sorumlu mekanizma kalsiyum taşlarının pankreasta intraduktal presipitasyonu, kalsiyumun bazı pankreas enzimlerini aktif hale getirmesi ve asiner hücrelerde sentez ve sekresyon fazındaki etkileri sonucu pankreatit gelişir (26). Ratlarda oluşturulan modellerde akut kalsiyum

infüzyonunu ile tripsinojenden tripsin aktivasyonu, hiperamilazemi ve doz bağımlı pankreatik dokuda morfolojik değişiklikler gösterilmiştir (27).

Hereditör Pankreatitis, katyonik tripsinojen gen mutasyonuna neden olan, otozomal dominant hastalık ile beraberdir. Eğer yeterli miktarda mutant enzim intrasellüler olarak aktive olursa, aktive katyonik tripsin, akut pankreatitte tetikleyici rol oynar (28). Serin proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1) ve kistik fibrosis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonu diğer genetik nedenlerdendir.

Sağlıklı popülasyonun %7'sinde pankreas divisium saptanabilir. Vakaların %95'inde pankreatit gelişmez iken, pankreatit gelişen vakalarda ise dorsal pankreatik kanalın proksimalinde darlık, distalinde dilatasyon saptanır. Bu nedenle pankreatik kanalda darlık olmayan pankreas divisiumları akut pankreatit nedeni olarak düşünmek tartışmalıdır (29).

Otoimmün pankreatit sıklıkla sarılıkla birlikte seyreden subakut bir tablodur. Pankreasta ödem, lokal kitle, proksimal pankreatik kanalda düzensiz daralma, dokuda IgG4 içeren lenfoplasmositik hücre infiltrasyonu ve serumda IgG4 artışı ile karakterizedir. Kortikosteroid tedavisine cevap verir (30).

Pankreatik iskemi AP'ye neden olur. İskemi; vaskülit ile giden hastalıklardan Sistemik lupus eritematozus (SLE), Poliarteritis nodoza (PAN), intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok, ergotamin overdozu ve majör kardiyak cerrahiler sonrasında gelişir. Domuzlarda yapılan bir çalışmada perikardiyal tamponad ile indüklenen kardiyojenik şok durumunda vazospazm ve pankreatik iskemi gösterilmiş (31). Uzun mesafe koşucularında da AP gösterilmiş. Bu kişilerde iskemi zemini olduğu öngörülmüştür (32).

2.2.3. AP Patofizyoloji

AP patogenezdaki ilk basamak asiner hücrelerdeki tripsinojenin tripsine dönüşmesidir. Sonrasında tripsin inaktif halde bulunan fosfolipaz A2, elastaz, karboksipeptidaz gibi proenzimleri aktif hale katabolize eder. Aynı zamanda kompleman ve kinin sistemini aktive ederek patogenezi başlatır. Aktive enzimler pankreasda otodigesyona başlar ve mevcut kısır döngü de daha fazla proenzim aktif hale gelir. Normal şartlarda küçük miktarda tripsinojen pankreas içinde aktif hale gelir ve intrahepatik mekanizmalar ile hızlıca ortamdan uzaklaştırılır. Pankreatik

sekretuar tripsin inhibitör (PSTI, günümüzde SPINK1 olarak bilinir) tripsinin yaklaşık %20 sini inaktif hale getirmede görevlidir. Enzim Y ve pankreastaki antiproteinazlar olan alfa 1 antitripsin ve alfa 2 makroglobulin tripsini inaktive eden ajanlardandır (27).

Deneysel AP modellerinde tripsinin aktivasyonu ile pankreas içinde tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP) konsantrasyonu artar (33). TAP tripsinojenden tripsin oluşumunda üretilen bir peptiddir. İdrar, plazma ve asit mayideki konsantrasyonu AP şiddeti ile koreledir. Hatta yüksek düzeylerde asiner nekroz ve intrapankreatik hemoraji ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (34).

Deneysel AP modellerinde ayrıca pankreatik enzimlerin sekresyonunun erken blokajı olur. Ancak pankreatik enzim sentezi devam eder ve asiner hücrelerin parasellüler bariyeri ile intralobüler pankreatik duktus hücreleri zarar görür. Bu bozulma pankreatik enzimlerin interstisyel alana ekstrasvazasyonu neden olur. Böylelikle interstisyel alandaki ödem artışı ve plazmadaki pankreas enzim konsantrasyon artışı durumu açıklanabilir (35).

Hereditör AP ile ilgili genetik mutasyonların keşfi AP'nin patogenezinin intrapankreatik aktivasyonla başladığı hipotezini destekler niteliktedir (36). Hereditör AP'deki mutant tripsin (genellikle R122H veya N29I mutasyonları) lizise dirençlidir ve prematüre tripsinojen aktivasyonuna neden olarak AP'ye neden olur (37).

CFTR genindeki mutasyonlar AP patogenezi ile ilişkilidir. CFTR anyon kanalı pankreatik duktusa klor ve bikarbonat sekresyonundan sorumludur, böylece pankreatik sıvının duodenuma ulaşmasında uygun sıvı özellikleri oluşturur. Homozigot CFTR mutasyonlarında visköz, konsantre, asidik pankreatik içerik üretilir. Bu da duktal obstrüksiyona ve akabinde asiner hücre disfonksiyonuna neden olarak AP zemin hazırlar. Heterozigot CFTR mutasyonları daha çok kronik pankreatit ile ilişkilidir (38). Bir diğer genetik anomali SPINK1 genindeki mutasyondur. Bahsedildiği üzere SPINK1 prematüre aktive olan tripsinden asiner hücreleri enzimi inhibe etmek suretiyle korur. Mutasyonu durumunda aktivitesinin azaldığı ve AP'ye zemin hazırladığı düşünülmektedir. Kesin mekanizması halihazırda net değildir.

Günümüzde safra taşlarının AP'ye nasıl yol açtığı hala net olarak bilinmemektedir. İki geçerli olan teori olarak safranin pankreatik kanala reflüsü (39) ve safra taşı/çamurunun ampulla düzeyinde pankreatik duktusu tıkaması (40) şeklindedir.

Deneysel modellerde safranin pankreatik kanala reflüsü, safranin enfekte olması veya pankreatik enzimlerle karışmış olması durumunda pankreasda hasarı başlatır. Enfekte safra ve pankreas enzimleri ana pankreatik kanalda geçirgenliği artırır, bu da lokal parankimal enflmasyona neden olur (41).

Safra taşına bağlı AP de popüler teori distal safra kanalındaki safra taşının pankreatik kanalı obstrükte etmesi, obstrüksiyon ile pankreatik kanal basıncının artması, böylece duktus ve asiner hücrelerin zarar görmesi şeklindedir. Sıçanlarda yapılan; pankreatik kanalın ligasyonu ile gelişen şiddetli nekrotizan pankreatit ve bu modellerde duktal sistemin dekompresyonu sonrası asiner hücre nekrozunun progresyonunun önlenmesi durumları bu teoriyi desteklemektedir (42).

AP patogenezi asiner hücre hasarı ile başlar. Kontrol altına alınmaz ise, lokal komplikasyonlar ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişir ve süreç sepsise gider. Patofizyolojik mekanizmalar arasında mikrosirkülatuvar hasar, lökosit kemoatraksiyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı, oksidatif stres ve bakteriyel translokasyon da gösterilmiştir.

Pankreatik enzimlerin salınımı ile asiner hücreler, vasküler endotel, interstisyum zarar görür (42). Asiner hücre hasarı ile vasküler endotel adhezyon molekülleri (VCAM-1 gibi) eksprese olur ve inflamatuvar yanıt daha da artar (43). Artan inflamatuvar yanıt ile vasküler permeabilite artar ve bez ödematöz bir hal alır. Mikrosirkülatuvar değişiklikler olan vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyon düşüklüğü ve progresif iskemi AP'de erken dönemde meydana gelen değişikliklerdir. Pankreasda iskemi-reperfüzyon hasarı gelişip gelişmediği net değildir (39). Hasarlı pankreasın reperfüzyonu ile serbest oksijen radikalleri ve pro-inflamatuvar sitokinler dolaşıma salınır, bu hasarın şiddetini daha da artırır.

Pro-inflamatuvar sitokinler olan Tümör Nekrozis Faktör (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), ve platelet aktive edici faktör

(PAF), salgılanır. İnflamasyonun down regülasyonunda ise anti-inflamatuvar ajanlardan İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-10 (IL-10), İnterlökin-11 (IL-11) görev yapar (44). İnflamatuvar sürecin diğer mediatörleri arasında prostaglandinler, lökotrienler, nitrik oksit, reaktif oksijen ürünleri ve endojen antioksidan sistem yer alır. Bu mediatörlerin dengesinin inflamatuvar olanlardan yana dengesi bozulursa vasküler geçirgenlik artar, mikrosirkülatuvar hasar derinleşir tromboz/hemoraji ile nekroza gidişat olur.

Yapılan bir çalışmaya göre asiner hücredeki glutatyon düzeyinin azalması, oksidatif stresin artmasına, bu da AP gelişime katkıda bulunmaktadır (45). İskemi ve şiddetli inflamasyon pankreatik dokuda hasara yol açarak lokal sıvı toplanmasına, sonrasında psödokist oluşumuna zemin hazırlamaktadır (46).

Şiddetli AP'de sistemik komplikasyonlar olan ateş, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), plevral efüzyon, renal yetmezlik, şok, miyokardiyal depresyon ve metabolik komplikasyonlar olur (47). ARDS muhtemelen fosfolipaz A2 aktivitesi ile tetiklenir. Çünkü enzim akciğerin majör surfaktan komponenti olan lesitini parçalar. Miyokardiyal depresyon, vazoaktif peptidler ve miyokardiyal depresyon faktörü aktivitesi ile açıklanabilir. Renal yetmezlik hipotansiyon ve hipovolemiye bağlanır. Metabolik komplikasyonlar arasında hipokalsemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipoglisemi gösterilebilir (27).

2.2.4. AP Klinik

Birçok AP hastası ani başlangıçlı, dirençli, şiddetli epigastrik ağrı tariflerler. Ağrı genelde sağ üst kadranda olmakla birlikte, nadiren sol kadrarlarda da hissedilebilir (48). Safra taşına bağlı AP ağrısı hızlı gelişir, 10-20 dk da maksimum düzeye ulaşır. Buna karşın herediter ve metabolik nedenlerden oluşan AP'lerde ağrı daha yavaş olarak artar ve zayıf şekilde lokalize edilir. Hastaların %50'sinde kuşak tarzı ağrı olur (49). Ağrı süresi saatlerden günlere kadar geniş bir zaman diliminde sürebilir. Yaklaşık %90 hasta bulantı kusmadan yakınıır. Bu semptom saatler sürebilir (50).

Şiddetli AP de diyafragma inflamasyonuna bağlı olarak dispne gelişebilir. Plevral efüzyon ve ARDS diğer dispne nedenlerindendir. Hastaların %5-10'inde ağrı olmayabilir, sebebi açıklanamayan hipotansiyon gelişebilir. (örneğin; postoperatif dönemdeki hastalar, diyaliz hastaları, organofosfat zehirlenmesi durumları gibi) (51).

Fizik muayene bulguları AP şiddeti ile korele olarak değişir. Hafif AP'de minimal epigastrik hassasiyet saptanırken, şiddetli AP'de yaygın ve şiddetli hassasiyet tüm abdomene yayılmış şekilde hissedilebilir. Hastalar abdominal distansiyona ve hipoaktif bağırsak seslerine sahipse ileus akla gelmelidir.

Koledokta obstrüksiyon yaratan etyolojik durumlarda hastalarda ikter gelişebilir. Şiddetli AP'de ateş, takipne, hipoksemi, hipotansiyon gözlenebilir. Şiddetli AP'de periumblikal ekimotik görünüm (Cullen belirtisi) ve ekimozun lomber bölgeye yayılması ile Grey Turner belirtisi oluşabilir (52). Bu bulgular pankreatik nekroz ve retroperitoneal kanama varlığı hakkında bilgi verir (53).

2.2.5. Akut Pankreatitte Laboratuvar

Amilaz hızlı ölçülebilmesi ve ucuz oluşu nedeni ile AP tanısında sıkça kullanılan bir parametredir. Semptomların başladığı günde 6-12 saatte yükselir. Yarılanma ömrü 10 saattir. Sensitivitesinin %85 oluşu kullanımı kısıtlar. Şiddetli pankreatitte düzeyleri normal veya hafif artmış bulunabilir (27). Birkaç güne düzeylerinin normale dönüşü, lipemik AP'de normal saptanabilmesi kullanımını kısıtlayan diğer faktörlerdir (54). Bu durum hipertrigliseridemideki amilaz inhibitörü ile açıklanır. Tükürük bezleri ve fallopi tüpleri gibi amilaz üreten yerlerin mevcudiyetinden benign ovaryan kist, papiller kistadenokarsinom gibi durumlarda amilaz yüksek saptanabilir. Renal yetmezlikte eliminasyonu azalır ve yalancı pozitif bir test olarak değerlendirilmesine neden olur (55).

Lipaz parametresinin sensitivitesi %85 olup amilaz ile aynıdır (56). Ancak spesifitesi daha yüksektir. Amilaza göre daha geç normalize olması, tükürük bezi, ovaryan patolojilerde düzeyinin normal kalması amilaza olan diğer üstünlükleridir. Ancak lipaz da renal yetmezlikte AP olmaksızın normal laboratuvar değerinin 2 katı ve üzeri değerde izlenebilir (57). Bağırsak inflamasyonu veya perforasyonu, akut

kolesistit, ince bağırsak obstrüksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda düzeyi yükselebilir (58).

Beyaz kan hücreleri (WBC) sıklıkla AP'de yükselir. Enfeksiyöz durumların ekarte edilmiş olması önemlidir. Serum kan şekeri artmış glukagona bağlı yüksek saptanabilir. Serum aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin AP'de yükselebilir. Genellikle bu yükseklik biliyer AP'de belirgindir. Azalmış serum kalsiyumu AP şiddeti ile korele edilebilir. Alkol eritrosit formasyonuna toksik etki yaptığından Ortalama korpüsküler volüm (MCV) değeri alkolik AP'de non alkolik AP'ye göre daha yüksek bulunur. Hemakonsantrasyonda HCT ve BUN değerleri yol göstericidir. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin de AP hastalarında bakılan standart kan testleri arasındadır (27).

2.2.6. Akut Pankreatitte Radyoloji

Abdominal radyografide hafif AP'de ince bağırsak segmentinin lokalize ileusu (sentinel loop) veya şiddetli AP'de kolon kesilme belirtisi (colon cut off sign) gibi bulgular görülebilir. Ayrıca ince bağırsak obstrüksiyonu, perforasyonu gibi karın ağrısının AP dışı sebepleri hakkında da bilgi verir. Hastaların 3'te 1'inde göğüs radyografisinde plevral efüzyon, eleve hemidiyafram, bazal atelektaziler, pulmoner infiltrasyon ve ARDS bulguları görülebilir (59). Plevral efüzyonlar bilateral olabilir, tek taraflı ise genelde soldadır (60).

AP'de pankreas Ultrasonografi (USG) ile diffüz genişlemiş ve hipoekoik görünür. Safra kesesi veya koledokta safra taşları görülebilir. Peripankreatik sıvı anekoik koleksiyon şeklinde izlenir. Ne yazık ki %25-35 hastada bağırsak gazı süperpozisyonu nedeni ile pankreas ve safra yolu görüntülenemeyebilir (61). Buna ilave olarak USG pankreatik inflamasyon, ekstra pankreatik alana yayılımı ve pankreas nekrozunu net bir şekilde betimleyemeyebilir. Tetkik psödokist takibi açısından kullanılabilir.

Kontraslı Bilgisayarlı Tomografi(BT)'ler pankreastaki diffüz ve local genişlemeleri, ödematöz pankreatit durumunu gösterir. Ağrı başlangıcından 48-72 saat

sonra çekilen BT'lerde pankreatik nekrozun genişliği, lokal komplikasyonlar saptanabilir ve bu bulgular AP şiddetini belirlemede önemlidir. İntravenöz kontrastın erken dönemde verilmesinin pankreatik nekrozu arttırdığı düşünülmektedir. Çünkü deneysel modellerde pankreatit başlangıcı aşamasında kontrastlı çekimler yapıldığında pankreatik nekrozu arttırdığı gösterilmiştir (62). Klinik çalışmalarda bu durum tartışmalıdır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) erken AP tanısında, pankreas-safra yolu görüntülemesinde ve komplikasyonların saptanmasında BT'ye kıyasla yüksek sensiviteye sahiptir (63,64). Ancak BT'den daha pahalı ve daha az ulaşılabilir bir tanı yöntemidir.

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) safra yolları ve pankreas görüntülemesinde kullanılır. ERCP koledokolitiazis tanı ve tedavisinde kullanılabilir (65).

Endoskopik Ultrasonografi AP'nin erken döneminde faydalı değildir. Genellikle ataktan bir ay sonra yapıldığında safra taşları pankreas divisium ve küçük boyuttaki tümörleri saptamada duyarlıdır (66). Duyarlılık açısından MRCP ve ERCP'ye eşdeğerdir, BT ve USG'den üstündür (67).

2.2.7. Akut Pankreatitte hastalık şiddetine göre sınıflama

İlk uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında Marseille Consensus Toplantısı'nda bildirilmiştir. Bunu 1984'de Cambridge, 1988'de Roma bildirileri izlemiştir. Atlanta Sempozyumu'nda yeni ve güvenilir AP sınıflandırması 1992 yılında yapılmıştır. 2012 yılında AP sınıflandırması için 1992 Atlanta sınıflandırması revise edilmiştir (Tablo-2) (68).

Tablo 2. Atlanta 1992 ve revise edilen 2012 Atlanta sınıflandırması

Atlanta 1992	Atlanta 2012
Hafif akut pankreatit -Organ yetmezliği yok	Hafif akut pankreatit -Organ yetmezliği yok ve/veya

-Lokal veya sistemik komplikasyon yok	-Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Şiddetli pankreatit -Organ yetmezliği ya da -Lokal komplikasyon olması Organ Yetmezliğinin Tanımı • Şok (sistolik kan basıncı <90 mm Hg) • Pulmoner yetmezlik (PO ₂ <60 mmHg) • Renal yetmezlik (sıvı resisütasyonu sonrası Cr>2mg/dl) • Gastrointestinal kanama (>500 mL/24 sa)	Orta şiddetli akut pankreatit -ilk 48 saat içerisinde düzelen organ yetmezliği gelişmesi (geçici organ yetmezliği) ve/veya -Lokal veya sistemik komplikasyonlar
Sistemik Komplikasyonlar • Dissemine intravasküler koagülasyon (PLT<100.000) • Fibrinojen< 1gr/L • Fibrin yıkım ürünleri>80 mikrogram/dL • Metabolik bozukluk (Ca< 7.5 mg/dl)	Şiddetli akut pankreatit -48 saaten uzun süren persistan tek yada çoklu organ yetmezliği
Lokal Komplikasyonlar • Nekroz • Abse • Psödokist	

PO₂: Parsiyel Oksijen, PLT: platelet, Cr: kreatinin, Ca: kalsiyum

2.2.8. Akut Pankreatitte skorum sistemleri

AP şiddetinin belirlenmesi tedaviyi erken dönemde maksimize edip, organ disfonksiyonu ve komplikasyonlarını minimize etmek açısından son derece önemlidir. Bu klasifikasyonu yapmada yaş, cinsiyet, (VKİ), alkol kullanımı, semptomun başlangıcı ile başvuru arasındaki interval, HCT, CRP, prokalsitonin, TAP, BUN, plevral efüzyon varlığı gibi parametreler tanımlanmıştır. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri hastalık şiddeti ile korele değildir. Obez hastalar lokal komplikasyonlar (69), respiratuvar yetmezlik ve şiddetli pankreatit (70) açısından riskli gruba girerler. Yapılan bir çalışmada AP'li 75 yaş üzeri hastalar, 35 yaş veya daha genç hastalara oranla iki hafta içinde ölüm 15 kat, 91 gün içindeki ölüm 22 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (71). Yüksek İdrar TAP düzeylerinin semptom

başlangıcının erken döneminde ve 24 -48 saat içinde pik yaptığı da gösterilmiştir. Bu yüzden idrar TAP, hasta kabulünde, AP şiddetini saptamak için, bir prediktor olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (72).

SIRS kriterleri de AP şiddetini değerlendirmede kullanılabilir. En az 2 ve üzeri kriter varlığında SIRS kabul edilir (27).

Tablo 3. SIRS kriterleri

Nabız	>90/dakika
WBC	<4000 veya >12000 mm ³
Ateş	<36 - >38 derece
Solunum sayısı veya PCO₂	>20/dakika veya <32 mmhg

PCO₂: Parsiyel karbondioksit, WBC: beyaz kan hücresi

Ranson skoru: İlk 48 saatte değerlendirilen 11 kriterden oluşan (0. saatte ilk 5 kriter, 48. saatte diğer 6 kriter bakılır) skorum sistemidir. Biliyer ve non-biliyer AP’de farklı iki sınıflama kullanılır (Tablo-4). Hafif AP’de (skor<2) mortalite oranı %2.5 iken, şiddetli AP’de (skor>3) bu oran %62’dir (73). Yüksek ranson skorları sistemik komplikasyonlar ve nekrotizan AP ile ilişkilidir. Bazı dezavantajlarına rağmen günümüzde kullanılmaktadır (74). 48 saat dolmadan değerlendirme yapılamaması, biliyer ve non-biliyer AP için farklı iki listesinin oluşu, sensitivitesinin %40-88, spesifitesinin %43-90 arasında oluşu dezavantajları olarak gösterilebilir (75). Imrie veya Glasgow skoru (76) olarak bilinen 8 kriterden oluşan sistem de Ranson’a benzer dezavantajlara sahip olduğu bilinen Amerika’da sıklıkla kullanılan diğer bir skordur.

Tablo 4. Ranson Skorlaması

Yatış sırasında bakılan parametreler	Yatıştan sonraki 48.saatte bakılan parametreler
---	--

-Yaş > 55	-HCT düşüşü > %10
-WBC > 16.000/mm ³	-BUN yükselişi > 5 mg/dl
-Glukoz > 200 mg/dl	-Kalsiyum < 8 mg/dl
-LDH > 350 IU/L	-PaO ₂ < 60 mmHg
-AST > 250 IU/L	-Baz defisiti 4 meq/l
	-Sıvı sekestrasyonu > 6 litre

PaO₂: Parsiyel oksijen, WBC: Beyaz kan hücresi, LDH: Laktat dehidrogenaz,

AST: Aspartattransaminaz, HCT: Hematokrit, BUN: Kan üre azotu

Apache (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II skoru:

Sistem 12 farklı fizyolojik değişken (ateş, nabız, solunum sayısı, ortalama arterial kan basıncı, oksijenasyon, Ph, potasyum, sodyum, kreatinin, HCT, WBC, Glasgow koma skalası) yaş ve kronik sağlık durumundan (komorbid hastalık varlığı vs.) oluşur. Sistem hastanın kabulünde 48 saat dolmadan, AP şiddetini belirlemede yardımcıdır ve mortaliteyi öngörmede klimesyene yol göstericidir (27).

Bisap skoru: Sistem Pankreas Center at Brigham Women's Hospital merkezli yapılan çalışmalar neticesinde geliştirilmiştir (77). BUN>25 mg/dl, mental durum değişikliği, 60 yaş üzeri olmak, plevral efüzyon varlığı, SIRS varlığı olarak 5 değişkeni vardır. 4-5 puanlı AP'ler 7-12 kat artmış oranda şiddetli AP ile ilişkilidir. Erken dönemde bilgi vermesi nedeni ile Ranson skoruna üstün olup günümüzde kullanımı artan skarlama sistemi olarak bilinmektedir.

HAPS: Hasta kabulünün ilk 30 dakikası içinde 3 parametreye (reboundun olmaması, normal HCT ve kreatinin seviyesi) bakılarak yapılır. 204 hastanın 200'ünde %98 oranında doğruluğu bulunmuştur (78). Eğer bu 3 parametre yoksa hafif AP olarak değerlendirilir.

BT şiddet indeksi (Balthazar Skoru): Kontrastlı BT, AP'li hastaların görüntülenmesinde çok önemli olup, AP şiddetinin değerlendirilmesinde tavsiye edilmektedir (79). Balthazar ve arkadaşları tarafından 1990 yılında tanımlanan bu skarlama; nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı kolleksiyonlarının varlığına

dayanılarak geliştirilmiştir (Tablo-5). Maksimum skor 10'dur, eğer skor ≥ 6 ise ciddi AP lehine değerlendirilir.

Tablo 5. Balthazar Skorlaması

Kontrastsız BT		
grade	Bulgular	Skor
A	Normal pankreas, normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu	0
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, peripankreatik inflamasyon üzerinde kontur düzensizliği	1
C	Peripankreatik inflamasyon ve pankreas içinde anormallikler	2
D	Pankreas içi veya dışında sıvı birikmesi	3
E	Pankreas veya retroperitoneal 2 veya daha fazla gaz gölgesi	4
Kontrastlı BT'de Nekroz		
Nekroz oranı(%)		Skor
0		0
<33		2
33-50		4
>50		6

BT: Bilgisayarlı Tomografi

2.2.9 Akut Pankreatitte prognostik kriterler

BUN: Ranson ve Bisap skorlarında yer alır. Hemakonsantrasyonun erken tespitinde önemli olup nekroz veya organ yetmezliğine gidişte önemli bir belirteçtir. BUN intravasküler volüm durumu hakkında bilgi verir. Aynı zamanda sıvı resüsitasyonuna yanıtı değerlendirmede kullanışlıdır. Wu ve arkadaşları (77) BUN'un günlük 5 mg/dl artışının mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Özellikle seri BUN ölçümleri mortaliteyi öngörmeye en değerli rutin laboratuvar testi olarak öngörülebilir.

HCT: Başvuruda HCT seviyesinin yüksek saptanması ve 24 saat hidrasyona rağmen düzeylerinin düşmemesi şiddetli AP için bir marker olarak kullanılabilir. HCT > 44 oluşu organ yetmezliğini saptamada %72 sensitiftir, 24.

saatte bu oran %94'tür. BUN'a benzer olarak seri ölçümleri incelenip sıvı resüsitasyonuna yanıt değerlendirilebilir (80).

CRP: Karaciğerden üretilen akut faz reaktandır. Avrupa'da yaygın olarak şiddetli AP'de kullanılmaktadır. İlk 48 saatte CRP>15 mg/dL olması ciddi AP'i hafiften ayırmaktadır. Eğer ilk 48 saatte >15 mg/dL ise sensitivite %80, spesifite %76 bulunmuştur (81).

Polimorfonükleerlökosit Elastaz: CRP'den daha önce yükselen bir markerdir. Yüksek seviyelerinde orta-şiddetli AP ayırımına olanak sağladığı rapor edilmiş olup (82), rutin pratikte kullanıma henüz geçmemiştir.

IL-6: Karaciğerde üretilen bir akut faz reaktandır ve CRP yapımını indükler. Hastalık şiddetini belirlemede günümüzde çalışmaları olsa da henüz rutinde kullanılmamaktadır (83).

Prokalsitonin: Bir diğer akut faz reaktandır. AP şiddetini belirlemede %86 sensitivite, %95 spesifiteye sahiptir (84).

2.2.10. Akut Pankreatitte Tedavi

2.2.10.1. Genel ilkeler

AP'de agresif ve erken dönemde sıvı resüsitasyonu başlanmalıdır. Bu pankreas, böbrek başta olmak üzere organların perfüzyonu açısından son derece önemlidir. Ağrıyı azaltmak amacı ile analjezikler kullanılabilir. Opioid analjezikler sıklıkla kullanılır. Anti-emetikler bulantı kusma halinde verilebilir. Nazogastrik sonda rutinde önerilmez. İnatçı kusma ve ileus durumlarında uygulanır. Proton pompa inhibitörlerinin rutinde kullanımının yararı gösterilmemiştir. Hastalar hipotansiyon, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği gibi organ disfonksiyonu belirtileri açısından dikkatli şekilde monitörize edilmeli, bu durumlar ortaya çıkarsa derhal yoğun bakım ünitelerine alınmalıdır (27).

2.2.10.2. Sıvı resüsitasyonu

AP'de vasküler permeabilite artışı ile proteinden zengin intravasküler volüm peritoneal kavite ve retroperitoniuma geçer. Bu hastalarda

hemakonsantrasyona neden olur. Pankreas perfüzyon basıncı azalır ve mikrosirkülatuvar hasar ile pankreatik nekroz gelişir. Bu sebeptendir ki AP'de sıvı resüsitasyonun hızla başlanması oldukça önemlidir. Amaç yeterli intravasküler volümü oluşturmak ve BUN ve HCT'deki düşüşü görmektir. Normal salin veya ringer laktatlı mailer kullanılabilir. Hemodinamik stabilite ve böbrek yetmezliğini önlemek için en az 30-60 cc/saat olacak şekilde idrar çıkışı hedeflenmelidir (27).

Ringer laktatlı mailerin normal saline üstün olduğu ve tercih edilmesi önerilmiştir (85). Tercih sebeplerinden biri metabolik asidozu normal saline oranla daha az yapıyor olmasıdır. Asidoz ortamında pankreatik enzimlerin salınımının arttığı bilindiğinden bu avantaj son derece önem taşır. Erken sıvı replasmanı 6-12 saatte başlanmalıdır. 48.saatten sonra agresif düzeyde sıvı replasmanının yararı tartışmalıdır ve genelde önerilmez (86). İlk 48 saatte 70 kilogram ağırlığındaki bir hastaya sıvı resüsitasyonu 250-400 cc/saat olacak şekilde başlanmalıdır. Yaşlı hasta grupları, kardiyak hastalık öyküsü olan hastalara sıvı resüsitasyonu yaparken dikkatli olunmalıdır (87). Bu hastalara mümkünse santral venöz katateri ile volüm kontrolü yapılmalıdır.

2.2.10.3. Solunumsal tedavi ilkeleri

Oksijen satürasyonu 90 mmHg altında iken nazal kanül veya maske ile oksijen desteği sağlanmalıdır. Son kılavuzlar AP'de hipokseminin kliniği kötüleştirdiği belirtildiği için nazal oksijen desteği ile oksijenasyonun tüm AP hastalarına verilemesi gerektiğini önermektedir (88). Bilinç durumu kötü olup spontan solunumu efektif olmayan hastalara endotrakeal entübasyon yapılmalıdır.

ARDS AP'de en ciddi solunumsal komplikasyondur. Şiddetli dispne ve progresif hipoksi ile seyreder, yüksek oranda mortalite ile ilişkilidir. Genellikle hastalığın 2.-7. günlerinde gelişir. Tedavisi endotrakeal entübasyon ile pozitif ekspiryum sonu basınçlı (PEEP) ventilasyondur. Önlenmesi ve çözümü için spesifik bir tedavisi yoktur.

2.2.10.4. Kardiyovasküler tedavi ilkeleri

Şiddetli AP’de kardiyovasküler sistem komplikasyonları arasında konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, disritmiler ve kardiyojenik şok gösterilebilir. Sıvı resüsitasyonuna dirençli vakalarda dopamin tercih edilmelidir. Dopamin diğer vazokonstriksiyon yapıcı ajanlar gibi pankreasda mikrosirkülasyonu bozmaz bu nedenle ön plana çıkar (27).

2.2.10.5. Metabolik komplikasyonların tedavisi

Hiperglisemi AP’nin ilk günlerinde görülebilir. Kan şekeri yükseldiği dönemde küçük dozlarda subkutan yaklaşımla insülin yapılabilir. Albümin peritoneal kaviteye ekstrasvaze olduğundan ve kalsiyum da albümine bağlı taşındığından hipokalsemi durumu ortaya çıkar. Ancak fonksiyonel olan kısım iyonize kalsiyum olduğu için hipokalsemiyi düzeltmek adına intravenöz kalsiyum replasmanı önerilmez. Serum magnezyum düzeyi kusmaya veya yağ nekrozu çevresinde birikmesine ikincil düşebilir. Klinik yarattığı durumda uygun dozda replasmanı önerilmektedir (27).

2.2.10.6. Antibiyotiklerin tedavideki yeri

Hafif AP’de enfeksiyon yokluğunda antibiyotik tedavisi önerilmez. Ancak pankreatik sepsis durumunda başlanmalıdır. AP’de profilaktik antibiyotik kullanımına ilişkin yapılmış birçok çalışma olup, komplikasyon gelişimini önlediği bazılarında ifade edilse de genel kanı yararı olmadığı yönündedir (27).

2.2.10.7. Nutrisyon

Hafif AP’de oral beslenmeye geçiş zamanı ile ilgili net bir görüş yoktur. Bazı çalışmalar erken dönemde oral beslenmeye geçişin hastane yatış süresini kısalttığını savunsa da, 3 klinik çalışmanın incelendiği bir metaanalizde bu durumun hastane yatışını uzattığı yönde olmuştur (89). Şiddetli AP’de 4-6 hafta nutrisyonel desteğin verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bunun total parenteral nutrisyon (TPN)

mi, yoksa enteral mi olacağı konusunda yapılan çalışmalarda Mc Clave ve arkadaşları (90) 48. saatten sonra enteral beslemenin TPN'ye üstün olduğunu savunmuştur. Uzun süreli TPN tedavisinin bakteriyal translokasyon riskini arttırması durumu bu görüşü destekler niteliktedir.

2.2.11. Akut Pankreatitte komplikasyonlar

2.2.11.1. Lokal komplikasyonlar

Psödokist: AP'ye sekonder, pankreatik travma ve kronik pankreatit sebepleri ile oluşabilir. Genellikle yüksek doz pankreatik enzim ve çeşitli doku debrisleri içerir. Çoğunlukla sterildir. Boyutu ne olursa olsun asemptomatik ise tedavi gerektirmez (91). Psödokist enfekte olabilir, rüptüre olup pankreatik asite yol açabilir. Tedavisi radyolojik yöntemlerle, cerrahi girişim veya endoskopik drenaj yolu ile yapılabilir. Bu tedavi metodlarının karşılaştırıldığı bir literatür çalışması henüz yoktur.

Nekroz ve apse: Pankreatik nekroz steril veya enfekte olabilir. İlk haftada nekroz steril kabul edilir ve konservatif izlem yapılır. Bu süre zarfında hedef enfeksiyon riskini minimize edip, destek tedaviyi maksimum tutmaktır. Bu dönemde profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır ve genelde önerilmez. Steril nekrozun debridmanının da yararlı olmadığı gösterilmiştir (92). Nekrozun enfekte oluşu genelde 10. günden sonra olur. Sürecin kolon bakterilerinin translokasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Nekroz-apseyi göstermede BT duyarlı bir metottur (93). Enfektif durumda tedavi imipenem, meropenem, florokinolonlar, ve metronidazol gibi ajanlarla yapılır. Birçok hasta uygun zamanda başlanan antibiyotik tedavisine olumlu cevap verir (94).

Gastrointestinal kanama, splenik ven trombozu, splenik enfarkt (95), ileus, fistülizasyon diğer lokal komplikasyonlardandır. Pankreas ince veya kalın bağırsağa fistülize olabilir. En sık sol kolona fistülize olur (96). Bu durumlarda tedavi cerrahidir.

2.2.11.2. Sistemik komplikasyonlar

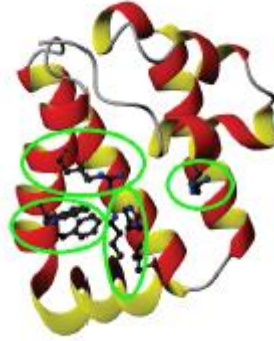
Sistemik komplikasyonların en erken gelişeni ve en sık görüleni sıvı elektrolit bozuklukları olup artmış damarsal geçirgenliğin ve pankreastan vazoaaktif maddelerin sistemik dolaşıma salınması nedeniyle oluşur. AP'nin şiddetli formlarında SIRS sıktır. AP'de çoklu organ yetmezliği (MODS)'nin gelişmesi ilk iki haftada oluşan ölümün en önemli nedenidir ve gelişen inflamasyonun daha da ilerlemesi ile oluşur. AP'de gelişen solunum ve böbrek yetmezliği en önemli hayati organ yetmezlikleridir. Pankreas sekresyonlarının böbrek damarlarında oluşturduğu vazokonstriksiyon ve hipovolemi akut böbrek yetmezliğine (ABY) neden olur. ABY gelişmesi ölüm oranını 5 kat arttırmaktadır. Solunum yetmezliğine; abdomende gelişen serbest sıvının retroperitoneal veya diafragmadaki lenfatikler vasıtasıyla geçişi sonucu oluşan plevral effüzyon, ateletazi ve ARDS neden olmaktadır. AP'de görülen kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar; ritm bozukluğu, kontraktilite ve periferik damar tonus anormallikleridir. Kalbe ait komplikasyonların nedeni hipovolemi, hiperkalemi veya hipomagnezemi gibi metabolik nedenlerdir. Hastalarda çoğunlukla klinik kendini hipotansiyon, taşikardi, sistemik damar direncinin azalması ve miyokard kasılma yetersizliği şeklinde gösterir (97,98).

2.3. İskemi Modifiye Albümin

Serum albümini, vücutta ozmotik basıncı sağlamakla görevli, bazı organik ve inorganik metabolitlerin kanda taşınmasını sağlayan bir proteindir. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. Serum albümin konsantrasyonu 3.5–5.3 g/dL dir. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir, sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir (99). Albüminin amino terminallerine kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin doğrudan bağlanabildiği gösteren çalışmalar mevcuttur (100).

Albüminin yapısındaki amino ucu (N terminali) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin amino asit dizisi, kobalt (Co+2), nikel (Ni+2), bakır (Cu+2) gibi geçiş metallerinin bağlandığı bölgedir. Vücutta gerçekleşen iskemik durumlar, iskemi sırasında gelişen asidoz, hipoksi ve serbest radikal hasarı gibi olaylar sonucu, bu ağır metallerin normal yapıdaki albüminin N terminal kısmına bağlanma kapasitelerini

düşürdüğü düşünülmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmese de yapısında değişiklik meydana gelen bu yeni molekül Bar-Or ve arkadaşlarınca ilk kez “iskemi modifiye albumin (İMA)” olarak tanımlanmıştır (Figür 1) (101,102).



Figür 1: İskemi Modifiye Albumin

İMA ile yapılan çalışmalarda yalnızca miyokard değil, diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde yüksek oksidatif strese bağlı olarak da yükselebildiği gösterilmiştir (103). Günümüzde İMA, miyokardiyal iskemi tanısında kullanılmakla beraber akut serebrovasküler hastalıklarda, kanser vakalarında, son dönem karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, prostat hiperplazisinde, testiküler torsiyonda, prenatal asfikside, travmalarda, gebelikte, enfeksiyonlarda iskemi-reperfüzyon ile ilgili oksidatif stres markeri olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (103,104). Bunun yanısıra, Diyabetes Mellitus’da İMA’nın oksidatif stres durumunu gösteren non-spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir (105).

Albümin kobalt bağlama testi (ACB); miyokardiyal iskemideki İMA düzeylerini saptamaya yönelik FDA (food and drug administration) onaylı ilk testtir. İMA iskemi durumlarında ilk 10 dakikada kanda saptanabilmektedir. ACB testi, spektrofotometrik olarak bağlanmamış kobalt miktarını ölçerek İMA düzeyini indirekt olarak yansıtmaktadır. Akut koroner sendromdaki duyarlılığı %82’dir.

İMA’nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albümine göre çok düşüktür. Hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenerek, ortamda bulunan albüminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest

Kobalt (Cobalt, Co) miktarı İMA değeri olarak belirlenir. DTT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez (106).

Literatürde yeni dönemde AP patogenezi aydınlatmada iskemi bazlı çalışmalara rastlanmaktadır. Bu çalışmalara dayanak sağlayan en güncel iskemi belirteçlerinden biri de İMA dır. İMA nın son dönemde AP patogenezi iskemik süreçlerin rol oynayıp oynamadığı ve İMA nın AP’de hastalık şiddetini belirlemede prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliği yönünde yapılan çalışmalar gittikçe artmaktadır. Göldoğan ve arkadaşları AP’de İMA’nın prognostik yerini araştırmış, çalışma neticesinde İMA’nın Ranson skorlama sistemine üstün olmadığını görmüştür (107). Öte yandan Topaloğlu ve arkadaşları oluşturdukları deneysel AP modelinde İMA’yı kontrol grubuna göre yüksek saptamış ve İMA’nın AP’de inflamatuvar ve iskemi sürecini izlemede yeni bir markır olarak görülebileceğini öngörmüştür (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Modeli

Bu araştırma prospektif, kesitsel bir çalışmadır. Çalışma; T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’ne başvuran 18 yaş ve üstü 100 kişilik AP hasta grubu ile 01.04.2017 – 01.04.2018 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak alındı. 18 yaş altı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipoalbuminemi (<2,5 gr/dl), serebrovasküler hastalık, malignite, bağ doku hastalığı, akut enflamasyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, sigara kullanımı gibi İMA ölçümünü etkileyebilecek durum ve hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, AP tanısı almış olmak ve hastaların gönüllü onam formunu doldurmuş olması idi. AP tanısı; AP için tariflenen tipik ağrı, serum ve/veya idrar amilaz ve lipaz seviyelerinin normalin 3 katından fazla yüksekliği, görüntülemelerde AP’ye ait tipik bulguların varlığı olan ve bu 3 kriterden en az 2’sinin bulunması durumu ile AP tanısı konuldu.

Çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 07.03.2017 tarih ve 9 karar numarasıyla etik kurul onayı almıştır.

3.2. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan hastaların yatışı ile AP'de rutinde alınan laboratuvar parametrelerinin (WBC, NEU, hemoglobin (HGB), HCT, Sedimentasyon (ESR), ALT, kreatinin, albumin, CRP, BUN, prokalsitonin, AST, Amilaz, Lipaz, AKŞ, Laktat Dehidrogenaz (LDH)) yanında İMA çalışılması için venöz kan örneği jelli düz biyokimya tüplerine alındı, kan örneklerinden 1 saat içinde serumlar ayrıldı ve iki aliquat halinde -80 °C muhafaza edildi. İMA testi çalışma takvimi içinde aylık olarak David Bar-Or ve arkadaşları tarafından yayınlanan spektrofotometrik yöntemle göre kobalt klorid, DTT ve % 0,9' luk sodyum klorür kullanılarak Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre cihazı ile yapıldı ve sonuçlar absU birimi ile kaydedildi. Çalışmada İMA değeri bağımlı değişken, bununla ilişkili olabileceği düşünülen sosyodemografik özellikler, daha önce pankreatit atağı olup olmaması durumu, sonlanım durumları (taburculuk veya eksitus), hastalık etyolojisi, hastalık şiddeti, skorum sistemi, nekrotizan veya ödematöz durumu ve laboratuvar değerleri bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. Sosyodemografik özellikler; yaş, cinsiyet ve bireylerin VKİ'yi içermektedir. VKİ, bireylerin kütlesinin (kg), metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanarak, 24.9 ve altı Düşük veya Normal kilolu, 25 ve üzeri Aşırı Kilolu veya Obez olarak değerlendirildi. CRP, HCT, BUN, AST, kreatinin parametrelerinin AP açısından anlamlı düzeyleri AP literatür verileri incelenerek şöyle ifade edilmiştir; HCT %44 ve üzeri değer yüksek, %44 altında ise normal olarak değerlendirildi. CRP 15 mg/dl ve üzeri değer yüksek, 15 mg/dl altında normal, BUN 20 mg/dl üzeri değer yüksek, 20 mg/dl altında normal olarak değerlendirildi. AST 250 U/L üzeri yüksek, 250 U/L altında normal değer olarak çalışıldı. Kreatinin 1.8 mg/dl altında normal, 1.8 mg/dl ve üstünde yüksek olarak değerlendirildi.

Hastalar, daha önce pankreatit atağı olup olmaması, sonlanım durumları (taburculuk veya eksitus), hastalık etyolojisine yönelik biliyer ve non-biliyer olarak gruplandırıldı. Non-biliyer grup da kendi içinde, alkolik, lipemik ve idiyomatik olarak ayrıldı. 2012 Atlanta sınıflaması esas alınarak hastalık şiddetine göre hafif, orta, ağır pankreatit şeklinde gruplandırıldı. Her hastanın Ranson, Bisap, Haps skoru belirlendi, Atlanta sınıflamasına göre nekrotizan veya ödematöz oluşuna göre gruplandırma yapıldı. Hastalar ilk başvuruındaki biyokimyasal ve klinik özellikleri ile değerlendirildiğinden dolayı Ranson skorunda puanlama yapılırken başvuruda değerlendirilen ilk 5 parametre baz alındı; başvurunun 48. saatinde bakılan 6 parametre ihmal edildi. Bu anlamda Ranson skoru için hastalar 0 puan alanlar, 1 puan alanlar, 2 puan alanlar, 3 puan alanlar, 4 puan alanlar olarak 5 gruba ayrıldı. 3 puan üzerinden değerlendirilen Haps skoru için hastalar 0 puan alanlar ve 1-2-3 puan alan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. 5 puan ile tanımlanan Bisap skoru için hastalar 0 puan alanlar, 1 puan alanlar, 2 puan alanlar, 3 puan alanlar, 4 puan alanlar olarak 5 gruba ayrıldı. Ranson ve Bisap skorlamalarında 5 puan alan hasta saptanmadığı için 5 puan alan hasta grubu kategorizasyon dışında bırakıldı.

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya bölümünde, OLYMPUS A05800 otoanalizöründe enzimatik metod ile incelenen laboratuvar tetkikleri ve normal değerleri ise; WBC ($4,2-10,6 \cdot 10^3$ U/L), (NEU)($2-6,9 \cdot 10^3$ U/L), HGB (12,2-16,2 gr/dl), HCT (%37,7-47,9), ESR (0-20 mm/saat), ALT (0-35 U/L), kreatinin (0,6-1,1 mg/dl), albumin (3,5-5,2 gr/dl), CRP (0-0,5 mg/dl), BUN (5-20 mg/dl), prokalsitonin (0,04-0,1 ug/l), AST (0-35 U/L), Amilaz (28-100 U/L), Lipaz (3-67 U/L), AKŞ (74-106 mg/dl), LDH (0-247 U/L) idi.

Hastaların İMA değerleri bağımsız değişkenlerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analizler

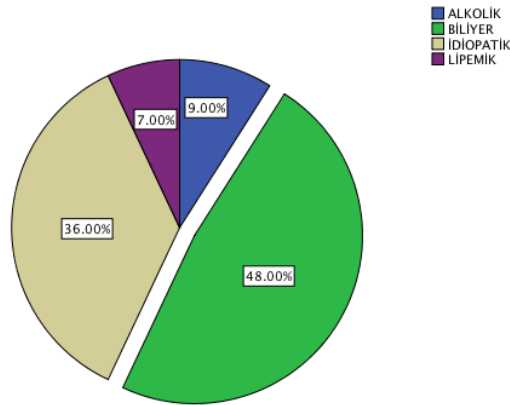
İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 paket programı ve R yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı sürekli değişkenler için aritmetik ortalama, standart sapma, dağılım aralığı ve medyan değerleri belirtilirken; kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde dağılımları verildi. Bağımlı değişkenlerin bağımsız değişkenler ile karşılaştırılmasında ikiden fazla

grubun karşılaştırmasında ANOVA testi ve Post- Hoc Bonferroni testi uygulandı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi uygulandı ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yapılan literatür analizinde İMA değerine dair herhangi bir cut-off değerine rastlanmadı. Buna ek olarak, İMA değeri ile modele uygun bağımsız değişkenler arasında yapılan analizlerde lineer ilişki bulunamadı.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunun %45'i kadın, %55'i erkek hastalardan oluşmakta olup, bu hastaların bazı sosyodemografik ve hastalık özelliklerine göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir. Buna göre; hastaların %15'i (n=15) 35 yaş ve altında, %71'i (n=71) 35 ila 75 yaş arasında ve %14'ü (n=14) 75 yaş ve üzerindiydi. Hastalar VKİ hesaplamalarına göre iki kategoriye ayrılarak sınıflandırıldığında, bireylerin %45'inin (n=45) düşük veya normal, %55'inin ise aşırı kilolu veya obez sınıfına dahil olduğu görüldü.



Figür 2. Hastaların hastalık etiyolojisine göre sınıflandırılması

Bireyler hastalık etyolojisi açısından incelendiğinde; %48'inin (n=48) biliyer, %52'sinin (n=52) non-biliyer kaynaklı olduğu görüldü (Figür 2). Non-biliyer grubun %36'sı (n=36) idiopatik olup, %9'u (n=9) alkolik, %7'si (n=7) ise lipemik kaynaklıydı. Hastaların %36'sı (n=36) daha önceden en az bir atak öyküsüne sahip olup, %64'ü (n=64) atak öyküsü belirtmemişti. Hastalık sonlanma durumları değerlendirildiğinde; %98'i (n=98) taburcu olup, %2'si (n=2) exitus ile sonuçlanmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve hastalığa dair bazı özelliklerine göre dağılımı

N (%)		
Yaş		
<35		15 (15)
35-75		71 (71)
>75		14 (14)
Cinsiyet		
Kadın		45 (45)
Erkek		55 (55)
VKİ		
(Düşük veya normal)		45 (45)
(Aşırı kilolu veya obez)		55 (55)
Etiyoloji		
Biliyer	Biliyer	48 (48)
Non-biliyer	İdiopatik	36 (36)
	Alkolik	9 (9)
	Lipemik	7 (7)
Daha önce atak öyküsü		
Var		36 (36)
Yok		64 (64)
Sonlanma durumu		
Exitus		2 (2)

Taburcu	98 (98)
Total	100 (100)

Tablo 7’de bireylerin bazı laboratuvar özelliklerine göre dağılımları gösterilmiştir. Buna göre; hastaların %78’i (n=78) normal, %22’si (n=22) yüksek HCT değerine sahiptir. Bireyler CRP değerlerine göre sınıflandırıldığında, %84’ü (n=84) normal, %16’sı (n=16) yüksek değere sahiptir. AST değerleri incelendiğinde ise; %71’i (n=71) normal iken, %29’u (n=29) yüksek değere sahiptir. Bireylerin BUN değerleir incelendiğinde; %21’i (n=21) normal düzeye sahip iken, %79’u (n=79) yüksek düzeye sahiptir. Hastalara kreatinin düzeylerine göre sınıflandırılmak üzere değerlendirilmiş ancak tamamının (n=100) normal düzeye sahip olduğu görüldü.

Bireyler laboratuvar değerlendirmenin yanı sıra hastalık şiddeti, Ranson, Bisap, Haps ve Atlanta skorlarına göre de sınıflandırılmıştır. Bu değerler Tablo 7’de yer almaktadır. Buna göre; hastaların %81’i (n=81) hafif, %14’ü (n=14) orta ve %5’i (n=5) ağır hastalık şiddetine sahiptir. Ranson skorlamasında ise; %30’u (n=30) “0”, %41’i (n=41) “1”, %18’i (n=18) “2”, %8’i (n=8) “3” ve yalnızca %3’ü (n=3) “4” kategorisinde yer aldı. Bisap skorunda dağılım daha farklı olup, %25’i (n=25) “0”, %32’si (n=32) “1”, %33’ü (n=33) “2”, %8’i (n=8) “3” ve %2’si (n=2) “4” kategorisinde değerlendirilmiştir. Bireylerin %61’i (n=61) Haps skorlamasında “0” kategorisinde yer alırken, %39’u (n=39) “1”, “2” veya “3” kategorisinde yer almıştır. Son olarak, Atlanta skorlamasına göre, bireylerin %98’i (n=98) ödematöz özellikteyken, yalnızca %2’si (n=2) nekrotizan karakterde değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Çalışma popülasyonunun bazı laboratuvar özellikleri ve hastalık prognoz sınıflamalarına göre dağılımı

N (%)	
HCT	
Normal	78 (78)
Yüksek	22 (22)
CRP	

Normal	84 (84)
Yüksek	16 (16)
AST	
Normal	71 (71)
Yüksek	29 (29)
BUN	
Normal	21 (21)
Yüksek	79 (79)
Kreatinin	
Normal	100 (100)
Yüksek	-
Hastalık şiddeti	
Hafif	81 (81)
Orta	14 (14)
Ağır	5 (59)
Ranson skoru	
0	30 (30)
1	41 (41)
2	18 (18)
3	8 (8)
4	3 (3)
Bisap skoru	
0	25 (25)
1	32 (32)
2	33 (33)
3	8 (8)
4	2 (2)
Haps	
0	61 (61)
1-2-3	39 (39)
Atlanta skoru	
Nekrotizan	2 (2)

Ödematöz	98 (98)
Total	100 (100)

Bireylerin belirli laboratuvar ve sınıflama özelliklerine göre dağılımının yanısıra, ayrıca yaş, VKİ, yatış süresi ve ölçülen laboratuvar değerleri için minimum-maksimum (min-maks), median ve aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri de değerlendirilmiştir (Tablo 8). Buna göre ortalama yaş $55 \pm 17,21$ yıl (min-maks:22-87) olup, median değer 55'ti. Hastaların ortalama VKİ değeri $26 \pm 1,79$ kg/m² olup (min-maks: 22-32), median değeri de benzer olup, 26 kg/m² idi. Hastaların yatış süresi ortalama olarak $5 \pm 3,43$ gün olup (min-maks:2-30), median değer 5 idi.

Hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında, ortalama WBC değeri $11615 \pm 4122,77$ olup (min-maks: 3500-23000), median değer 10900'dür. NEU değerleri incelendiğinde ise; ortalama değer $9015 \pm 4180,68$ olup (min-maks: 2600-22000), median değer 8100 bulundu. Bireylerin kırmızı küre değerlerine bakıldığında ortalama HGB değeri $13 \pm 1,74$ olup (min-maks: 9-18) median değer de 13'tür. HCT değerinde ise; ortalama değer $40 \pm 5,15$ (min-maks: 28-53), median değer 39,50 olarak tespit edildi. Bireylerin ortalama ESR değeri $27 \pm 22,93$ (min-maks: 2-122) olmasına rağmen, median değer 19 bulundu. CRP değerlerine göre; ortalama değer $7 \pm 8,45$ (min-maks: 0,2-39) ve median değer 3,1 olarak hesaplandı. Bir diğer belirteç olan Prokalsitonin'de ortalama değer $1 \pm 7,07$ olup (min-maks: 0,01-67) median değer 0,045 idi (Tablo 8).

Karaciğer enzimlerinden; AST ortalama değeri $192 \pm 205,01$ olup (min-maks: 11-1008) ve median değeri 105 iken, ALT ortalama değeri $171 \pm 201,11$ olup (min-maks: 3-1020) median değeri 94 olarak hesaplandı. Pankreas enzimleri ölçümlerinde, Amilaz ve Lipaz ortalama değerleri sırasıyla $533 \pm 887,64$ (min-maks: 14-4782) ve $2852 \pm 2735,15$ (min-maks: 106-13225) ve median değerleri sırasıyla 203 ve 1661 olarak bulundu. Renal belirteçlerden; Kreatinin ortalama değeri $0,88 \pm 0,21$ (min-maks: 0,3-1,4) ve median değeri 0.9 olup BUN ortalama değeri $32 \pm 14,8$ (min-maks: 3-94) ve median değeri 29,50 idi (Tablo 8).

Bunların yanısıra, ortalama albumin değeri $3,8 \pm 0,39$ (min-maks: 2,7-4,4) ve median değer 3,9 tespit edildi. Ortalama AKŞ $101 \pm 12,51$ (min-maks: 66-123) ve

median AKŞ değeri 102,5 olarak bulundu. Hastaların LDH değerleri incelendiğinde, ortalama değeri $288 \pm 253,81$ (min-maks: 18-2151) ve median değeri 223 olup ortalama Kalsiyum değeri $9 \pm 0,62$ (min-maks: 7,5-11,5) ve median değeri 9,25 olarak hesaplandı.

Tablo 8. Çalışma popülasyonunun yaş ve laboratuvar değerleri ortalamaları

	Min-Maks	Median	Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)	22-87	55	55 $\pm$ 17,21
VKİ	22-32	26	26 $\pm$ 1,79
Yatış süresi (gün)	2-30	5	5 $\pm$ 3,43
WBC	3500-23000	10900	11615 $\pm$ 4122,77
NEU	2600-22000	8100	9015 $\pm$ 4180,68
HGB	9-18	13	13 $\pm$ 1,74
HCT	28-53	39,50	40 $\pm$ 5,15
ESR	2-122	19	27 $\pm$ 22,93
CRP	0,2-39	3,1	7 $\pm$ 8,45
Prokalsitonin	0,01-67	0,045	1 $\pm$ 7,07
AST	11-1008	105	192 $\pm$ 205,01
ALT	3-1020	94	171 $\pm$ 201,11
Amilaz	14-4782	203	533 $\pm$ 887,64
Lipaz	106-13225	1661	2852 $\pm$ 2735,15
BUN	3-94	29,50	32 $\pm$ 14,8
Kreatinin	0,3-1,4	0,9	0,88 $\pm$ 0,21
Albumin	2,7-4,4	3,9	3,8 $\pm$ 0,39
AKŞ	66-123	102,5	101 $\pm$ 12,51
LDH	18-2151	223	288 $\pm$ 253,81
Kalsiyum	7,5-11,5	9,25	9 $\pm$ 0,62

Tablo 9’da bireylerin ortalama İMA değerleri gösterilmiştir. Buna göre ortalama değeri $0,46 \pm 0,13$ (min-maks: 0,11-0,93) ve median değeri 0,45 idi.

Tablo 9. Bireylerin ortalama İMA değerleri

	Min-Maks	Median	Ort±SD
İMA	0,11-0,93	0,45	0,46±0,13

Tablo 10’da ise; yaş ve laboratuvar değerlerinin İMA düzeyi ile korelasyonu gösterilmektedir. Bu analizlere göre, bireylerin yaşı, NEU düzeyi ve prokalsitonin düzeyi İMA düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, albumin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdi. İMA düzeyi ile yaş arasında zayıf ($r=0,198$, $p=0,048$), NEU düzeyi arasında zayıf ($r=0,228$, $p=0,022$) ve prokalsitonin düzeyi arasında orta şiddetli ($r=0,380$, $p<0,001$) korelasyon bulunurken, albumin düzeyi ile negatif orta şiddetli ($r=-0,396$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi. İMA düzeyi ile WBC arasında zayıf istatistiksel olarak anlamsız ($r=0,127$, $p=0,209$), HGB arasında negatif zayıf istatistiksel olarak anlamsız ($r=-0,070$, $p=0,486$) ve HCT arasında zayıf istatistiksel olarak anlamsız ($r=0,155$, $p=0,122$) korelasyon saptandı. İMA düzeyi ile ESR ve CRP arasında zayıf istatistiksel olarak anlamsız korelasyon görüldü (sırasıyla $r=0,036$, $p=0,722$; $r=0,017$, $p=0,865$). Benzer durum karaciğer enzimleri ile de saptandı. AST ve ALT değerleri İMA düzeyi ile zayıf istatistiksel olarak anlamsız korelasyon gösterdi (sırasıyla $r=0,039$, $p=0,697$; $r=0,049$, $p=0,626$). Pankreas enzimleri ile İMA düzeyleri arasında da negatif zayıf istatistiksel olarak anlamsız korelasyon görüldü (sırasıyla $r=-0,111$, $p=0,276$; $r=-0,001$, $p=0,991$). Renal enzimler ile İMA korelasyonu değerlendirildiğinde; hem BUN hem Kreatinin zayıf istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (sırasıyla $r=0,124$, $p=0,219$; $r=0,079$, $p=0,432$).

İMA değerleri ile AKŞ, kalsiyum değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde de, negatif, zayıf ancak istatistiksel olarak anlamsız ilişki bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,130$, $p=0,199$; $r=-0,144$, $p=0,153$). İMA ve LDH arasında ise zayıf ancak istatistiksel olarak anlamsız ilişki bulunmuştur ($r=0,104$, $p=0,308$).

Tablo 10. Yaş ve laboratuvar değerlerinin İMA ile korelasyonu

	r değeri	p değeri
Yaş (yıl)	0,198*	0,048

WBC	0,127	0,209
NEU	0,228*	0,022
HGB	-0,070	0,486
HCT	0,155	0,122
ESR	0,036	0,722
CRP	0,017	0,865
Prokalsitonin	0,380*	<0.001
AST	0,039	0,697
ALT	0,049	0,626
Amilaz	-0,111	0,276
Lipaz	-0,001	0,991
BUN	0,124	0,219
Kreatinin	0,079	0,432
Albumin	-0,396*	<0,001
AKŞ	-0,130	0,199
LDH	0,104	0,308
Kalsiyum	-0,144	0,153

*İstatiksel açıdan anlamlı ilişki bulunan değişkenler

Bireyler hastalık şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmış olup, ortalama yaş ve laboratuvar özellikleri gruplar arasında değerlendirilmiştir (Tablo 11). Buna göre; gruplar arasında WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Hafif hastalık şiddetinde ortalama WBC değeri $10965 \pm 3590,69$ (%95 CI: 10171,47-11759,40), orta hastalık şiddetinde $13314 \pm 4752,47$ (%95 CI: 10570,29-16058,28) ve ağır hastalıkta $17380 \pm 5405,73$ (%95 CI: 10667,89-24092,11) bulunmuştur. Ancak yapılan post-Hoc analizlerde gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bireylerin NEU değerleri bu gruplar içerisinde değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Hafif hastalık grubunda ortalama değer $8330 \pm 3381,07$ (%95 CI: 7583,25-9078,48), orta hastalık şiddetinde $10692,86 \pm 5344,22$ (%95 CI: 10692,86 $\pm$ 5344,22), ağır hastalık şiddetinde

15400±6390,23 (%95 CI: 7465,49-23334,51) bulunmuştur. Ancak yapılan post-Hoc analizlerde yine gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bireylerin HCT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup ($p=0.015$), post-Hoc analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan grubun ağır şiddette hastalık grubu olduğu tespit edilmiştir. Hafif hastalık grubunda ortalama değer $40\pm5,21$ (%95 CI: 38,66-40,97), orta şiddette hastalık grubunda 40 ± 360 (%95 CI: 37,85-42,01) ve ağır şiddette hastalık grubunda diğer iki gruba göre anlamlı yüksek olup $47\pm4,09$ (41,51-51,69) bulunmuştur. ESR ve CRP değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasına rağmen ($p<0,001$), gruplar içinde post-Hoc analizlerde farklılık görülmemiştir.

Tablo 11. Yaş ve laboratuvar değerlerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi

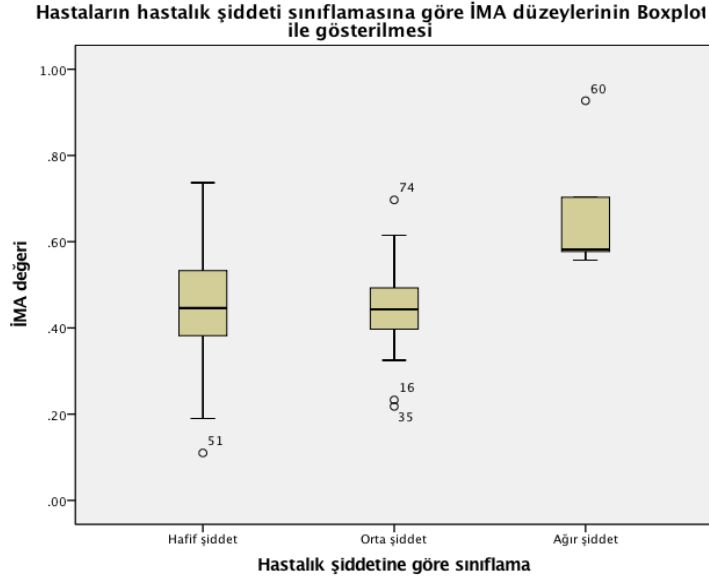
Hastalık Şiddeti										
	Hafif			Orta			Ağır			p değeri
	N	Mean±SD	CI (95%)	N	Mean±SD	CI (95%)	N	Mean±SD	CI (95%)	
Yaş	81	54±17,70	50,47-58,29	14	57±14,54	48,96-65,75	5	63±16,84	41,89	0,507
WBC	81	10965±3590,69	10171,47-11759,40	14	13314±4752,47	10570,29-16058,28	5	17380±5405,73	10667,89-24092,11	0,001
NEU	81	8330±3381,07	7583,25-9078,48	14	10692,86±5344,22	7607,19-13778,52	5	15400±6390,23	7465,49-23334,51	<0,001
HGB	81	13±1,83	12,77-13,58	14	13±1,26	12,65-14,11	5	14±1,22	12,47-15,52	0,569
HCT	81	40±5,21	38,66-40,97	14	40±360	37,85-42,01	5	47±4,09	41,51-51,69	0,015
ESR	80	22±14,37	18,79-25,19	14	53±40,35	29,49-76,08	5	44±17,82	22,07-66,33	<0,001
CRP	81	5±6,86	3,87-6,90	14	16±10,83	9,99-22,50	5	9±9,38	-3,02-20,25	<0,001
Prokalsitonin	81	0,5±2,26	0,36-1,04	14	1±1,41	0,23-1,86	5	17±28,11*	-17,46-52,36	<0,001
AST	81	189±228,58	139,31-240,40	14	172±146,40	87,33-256,38	5	290±126,66	132,33-446,87	0,564
ALT	81	169±212,99	122,42-216,62	14	157±160,64	64,46-249,97	5	234±64,82	153,49-314,51	0,759
Amilaz	81	531±922,0	327,73-735,47	14	594±844,34	83,31-1103,77	5	397±358,12	-47,46-841,86	0,917
Lipaz	81	2672±2375,34	2147,76-3198,22	14	3954±4490,62	1361,05-6546,67	5	2664±1352,82	984,25-4343,75	0,269
BUN	81	32±13,56	28,79-34,79	14	35±20,82	23,12-47,16	5	37±16,59	16,80-58	0,559
Kreatinin	81	0,88±0,19	0,84-0,93	14	0,9±0,21	0,76-1	5	0,98±0,40	0,48-1,48	0,604
Albumin	81	3,78±0,36	3,71-3,87	14	3,73±0,38	3,51-3,96	5	3,4±0,60	2,65-4,15	0,091
AKŞ	81	100±13,27	97,42-103,29	14	104±9,63	98,37-109,49	5	103±3,27	99,14-107,26	0,572
LDH	81	276±265,69	216,21-335,23	14	335±213,23	212,10-458,33	5	359±144,28	179,45-537,75	0,595
Kalsiyum	81	9,38±0,58	9,25-9,52	14	8,81±0,59	8,47-9,16	5	8,62±0,43	8,09-9,15	<0,001
IMA	81	0,45±0,12	0,43-0,48	14	0,44±0,13	0,36-0,52	5	0,67±0,16	0,48-0,86	0,001

*Post-Hoc analizlerde anlamlı sonucu yaratan grubu belirtmektedir.

Hastalık grupları arasında Prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). İleri analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farkı yaratan grubun ağır şiddette hastalık grubu olduğu tespit edilmiş olup, bu grupta Prokalsitonin düzeyi diğer gruplara göre yüksek tespit edilmiştir ($17\pm28,11$ mg/dl). Diğer yandan, güven aralığı değeri 1 değerini içerdiğinden, anlamlı yorumlanamamaktadır (%95 CI: 17,46-52,36). Kalsiyum düzeyinde ise; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p<0,001$), gruplar arasında

anlamlı farkı yaratan grup post-Hoc analizlerde hafif hasta grubu olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında yaş, HGB, AST, ALT, Amilaz, Lipaz, BUN, kreatinin, albumin, AKŞ ve LDH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11).



Figür 3. Hastaların hastalık şiddeti sınıflamasına göre İMA düzeylerinin Boxplot ile gösterilmesi

Tablo 12’de ortalama İMA değerleri, farklı hastalık şiddeti gruplarında, Ranson, Bisaps ve Haps gruplarında incelenmiştir. Buna göre hastalık şiddeti grupları arasında ortalama İMA değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklıdır ve farkı yaratan grup post-Hoc analizlere göre ağır hasta şiddeti grubudur (Figür 3). Ağır hastalık şiddeti grubunda İMA değeri ($0,67 \pm 0,16$), hafif grubuna ($0,45 \pm 0,12$) ve orta hastalık şiddeti grubuna ($0,44 \pm 0,13$) göre istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,001$). Ranson skorlamasında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit

edilmiş olup ($p=0,016$) aradaki farkı yaratan grubun kategori “4” olduğu tespit edilmiştir. Buna göre; kategori “4”te ortalama İMA değeri ($0,7\pm0,2$), kategori “3” ($0,51\pm0,16$), kategori “2” ($0,47\pm0,12$), kategori “1” ($0,44\pm0,11$) ve kategori “0” a göre ($0,45\pm0,13$) daha yüksektir. Bisap skorlamasına göre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup ($p=0,002$) bu farkı yaratan kategori “4” olarak tespit edilmiştir. Buna göre; kategori “4”te ortalama İMA değeri ($0,81\pm0,16$), kategori “3” ($0,49\pm0,08$), kategori “2” ($0,45\pm0,12$), kategori “1” ($0,46\pm0,13$) ve kategori “0” a göre ($0,44\pm0,12$) daha yüksektir. Yeniden sınıflandırılmış Haps skorlamasında ise kategori “0” ve kategori “1-2-3” arasında İMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,648$).

Tablo 12. Bireylerin hastalık şiddeti, Ranson, Bisap, Haps ve Atlanta skorlama sistemlerine göre değerlerinin İMA ile korelasyonu

	İMA (Mean±SD)	p değeri
Hastalık şiddeti		
Hafif	0,45±0,12	0,001
Orta	0,44±0,13	
Ağır	0,67±0,16	
Ranson skoru		
0	0,45±0,13	0,016
1	0,44±0,11	
2	0,47±0,12	
3	0,51±0,16	
4	0,7±0,2	
Bisap skoru		
0	0,44±0,12	0,002
1	0,46±0,13	
2	0,45±0,12	
3	0,49±0,08	

4	0,81±0,16	
Haps		
0	0,46±0,12	0,648
1-2-3	0,47±0,14	

5. TARTIŞMA

AP, inaktif haldeki sindirim enzimlerinin çeşitli sebeplerle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi sonucunda gelişen bakteriyel dışı inflamasyon ile karakterize bir tablodur (1). Hafif AP %80 oranında seyretse de, %20 oranındaki hastalarda ise tablo şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu, akut nekrotizan pankreatit şeklindedir (2).

Günümüz şartlarında AP etyopatogenezi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. 1856 da Claude Bernard'ın pankreatik kanala safra reflüsünün pankreatite yol açtığı görüşü ile başlayan etyopatogenezi aydınlatma süreci halihazırda kesin anlamda netlik kazanmamıştır (2). AP'nin etyopatogenezini aydınlatma ve hastaların prognostik açıdan hastalık şiddetine göre erken dönemde kategorizasyonu mortalite ve morbiditeyi azaltma yönünde oldukça önemli bir durumdur. Böylelikle hastalar hızlı bir şekilde sınıflandırılır, tedavi protokolleri ve uygulanacağı departmanlar doğru bir şekilde belirlenir. Bu da mevcut skorlama sistemleri, prognostik kriterler ile günümüzde henüz rutine girmese de çalışmalarla geliştirilen yeni belirteçler sayesinde mümkün olacaktır.

Literatürde AP gelişiminde iskemi temelli süreçlerin olduğuna dair çalışma ve vaka sunumları mevcuttur. Wang ve arkadaşları takip ettikleri 2063 aort diseksiyonu olan hastalarının 6'sında AP geliştiğini gözlemlemiştir (109). Cocota ve arkadaşları ise jeneralize ateroskleroz ve abdominal aort anevrizması olup AP ile prezente olan hastalarında sürecin pankreatik istemi neticesinde olabileceğini ifade etmişlerdir (110). Bu literatür verileri ışığında AP'nin tayini ve prognostik takibinde iskemi belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. İMA bu kapsamda araştırma makalelerinde yerini alan bir belirteç olmuştur. Vücutta gerçekleşen iskemik

durumlar, iskemi sırasında gelişen asidoz, hipoksi ve serbest radikal hasarı gibi olaylar sonucu, bu ağır metallerin normal yapıdaki albüminin N terminal kısmına bağlanma kapasitelerini düşürdüğü düşünülmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmese de yapısında değişiklik meydana gelen bu yeni molekül Bar-Or ve ark tarafından ilk kez “iskemi modifiye albumin (IMA)” olarak tanımlanmıştır (101,102).

Literatürde İMA, AP’de daha çok deneysel çalışmalarda hastalık tayini açısından kullanılabilirliği araştırılmış (108), AP’de yükseldiği gösterilmiş ancak prognostik açıdan geçerliliği konusunda daha çok hayvan deneyleri ile sınırlı kalmıştır. Klinik çalışmalar içinde İMA-AP ilişkisi henüz yeterli ölçüde detaylandırılmamış olup bugüne dek 2 çalışma mevcuttur. Göldoğan ve arkadaşları AP’de İMA’nın prognostik yerini araştırmış, çalışma neticesinde İMA’nın Ranson skorlama sistemine üstün olmadığını görmüştür (107). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise İMA’nın AP’de prognoz takibinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (111).

AP’de yaş ile ilgili olarak 55’den 75’e kadar değişen farklı cut off değerlerinin olmasına rağmen ileri yaştan kötü prognoz ile ilgili olduğu yönde görüşler vardır (50). Bizim çalışmamızda da yaş ile İMA zayıf pozitif korelasyon göstermiş ($p=0.048$), ancak hastalık şiddetinin yaş ile korele olmadığı görülmüştür ($p=0.507$).

Safra taşı ve alkol tüm AP’lerin %70’ini oluşturmaktadır. Ülkemizde safra taşı etyolojik nedenler arasında ilk sırada yer almaktadır (10). En yaygın obstrüksiyon ilişkisi AP nedeni safra taşlarıdır. AP’lerin %40’ını oluşturur (11). Çalışmamız etyolojik açıdan incelendiğinde %48’inin biliyer, %52’sinin non-biliyer kaynaklı olduğu görüldü. Non-biliyer grubun %36’sı idiyopatik olup, %9’u alkolik, %7’si ise lipemik kaynaklıydı. Safra taşlarının etyolojide birinci sırada yer alması literatür ile benzerlik gösterirken, alkole bağlı grubun düşüklüğü ve diğer grubun totaline bakıldığında safra taşına nazaran daha yüksek gibi görünmüş olması ve bu anlamda literatürden farklılık göstermesi; ülkemizde alkol kullanım oranının batılı ülkelere göre daha düşük olmasına ve diğer sebepler arasında halihazırda pankreatit ile yatmış olan hastalarda etyolojik faktörlerin yeterli araştırılmamış olmasına bağlandı.

AP'li tüm hastaların yaklaşık %15-25'inde lokal ve sistemik komplikasyonlar ile multiorgan yetmezliği ve pankreatik nekrozun eşlik ettiği, şiddetli AP gelişmektedir (112). Bizde de hastaların %81'i hafif, %14'ü orta ve %5'i ağır hastalık şiddetine sahipti.

Akut faz reaktanları olarak CRP ve prokalsitonin AP şiddetini belirlemede sıkça kullanılan parametrelerdendir. Prokalsitonin, AP şiddetini belirlemede %86 sensitivite, %95 spesifiteye sahiptir (84). Yapılan bir çalışmada prokalsitonin testinin, AP şiddetinin erken değerlendirmesinde kullanılan bir marker olarak doğruluk değeri %86 bulunmuştur (113). Çalışmamızda prokalsitonin parametresi ile İMA arasında orta-şiddetli korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$). Hastalık şiddeti ile prokalsitonin değerlendirmesinde ise korelasyon saptanmamıştır. CRP Avrupa'da yaygın olarak şiddetli AP'de kullanılmaktadır. İlk 48 saatte CRP>15 mg/dL olması ciddi AP'i hafiften ayırmaktadır. Eğer ilk 48 saatte >15 mg/dL ise sensitivite %80, spesifite %76 bulunmuştur (81). Biz CRP ile İMA arasında korelasyon saptayamadık ($p=0.865$). Ancak CRP ile hastalık şiddeti arasında korelasyon gözlemledik ($p<0,001$).

BUN hemakonsantrasyonun erken tespitinde önemli olup nekroz veya organ yetmezliğine gidişte önemli bir belirteçtir. Wu ve arkadaşları (77) BUN'un günlük 5 mg/dl artışının mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Wu'nun 1043 hastayı içeren diğer bir çalışmasında da BUN ≥ 20 mg/ dL'de mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (114). Bu literatür verilerinin aksine çalışmamızda BUN değerinin İMA ve hastalık şiddeti ile korelasyonu izlenmemiştir (değerler sırasıyla; $p=0.219$, $p=0.559$).

HCT > 44 oluşu organ yetmezliğini saptamada %72 sensitiftir, 24. saatte bu oran %94'tür. BUN'a benzer olarak seri ölçümleri incelenip sıvı resüsitasyonuna yanıt değerlendirilebilir (80). Baillargeon ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmaya göre başvuru HCT değeri % 47 ve üzerinde ise veya takibin 24. saatinde HCT değerlerinin düşmemesi durumunda sürecin pankreatik nekroza gidebileceğini savunmuşlardır (115). Brown ve arkadaşları ise benzer bir çalışmada başvuru HCT değerinin %44 ve üzerinde olmasının ve 24 saatlik takipte HCT seviyesinin düşmemesinin pankreatik nekrozu öngörmedeki duyarlılığını %94 olarak belirlemişlerdir (116). Çalışmamızda literatüre uygun olarak HCT değeri hastalık

şiddeti ile korele bulunmuş olup ağır AP'de daha yüksek saptanmıştır ($p=0.015$). Lakin HCT değeri ile İMA arasında korelasyon izlenmemiştir ($p=0.122$).

İMA seviyelerinin yükselmesi doku hipoksisi, hipoperfüzyon, inflamasyon, oksidatif hasar durumlarına ikincil olduğu bilinmektedir. AP'de İMA'nın yükselme mekanizması ise henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Öngörü, AP'de gelişen oksidatif stres, SIRS, artmış inflamatuvar yanıt, mikrovasküler hasar ile İMA düzeylerinin yükselebileceği şeklindedir. Baser ve arkadaşları İMA'yı AP'de değerlendirmiş kontrol grubuna göre hafif AP'de İMA'nın yüksek bulunduğunu görmüştür (117). Şahin ve arkadaşları da AP şiddeti ile İMA'yı korele bulduklarını ve AP şiddetini belirlemede bir prediktör olabileceğini ifade etmişlerdir (111). Çalışmamız neticesinde İMA hastalık şiddeti ile korele saptanmıştır ($p=0.001$), gruplar arasında farkı yaratan ağır AP grubu olmuştur. Bu sonuç, bahsi geçen literatür örnekleri ile de korele olması bakımından önemlidir.

Hastalık şiddetini belirlemede prognostik kriterlerin yanında skarlama sistemleri de oldukça önemlidir. Ranson skorunun hafif AP'de ($\text{skor}<2$) mortalite oranı %2.5 iken, şiddetli AP'de ($\text{skor}>3$) bu oran %62'dir (73). Yüksek ranson skorları sistemik komplikasyonlar ve nekrotizan AP ile ilişkilidir. Hafif ve ağır AP olarak gruplandırılıp İMA düzeyleri incelenen Göldoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İMA ile AP şiddeti arasında korelasyon izlenmese de (107), bizim çalışmamızda Ranson grupları içinde 4 puan alan hastaların İMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.016$).

HAPS skoru AP şiddetini belirleme de kullanılan bir diğer skarlama sistemidir. Sayraç ve arkadaşları (118), HAPS skorunu hafif AP'yi belirlemede kullanışlı bir prediktör olarak belirlemiş, HAPS skoru 0 puan olan hastalarda erken dönemde agresif tedaviye gerek olmayabileceğini ifade etmiştir. HAPS skorunun İMA ile korele olup olmadığına dair bir literatür verisi saptanamamış olup bizim çalışmamızda HAPS ile İMA arasında korelasyon izlenmemiştir ($p=0.648$).

Bisap skoru da AP'de kullanılmaktadır. İlk başvuruda değerlendirilebilmesi durumu nedeni ile Ranson'a üstündür. Bisap puanı 4-5 olan AP'li hastalarda şiddetli AP riski 7-12 kat artmıştır. Hagjer ve arkadaşları (119), Bisap skorunun hastalık şiddeti, organ yetmezliği konusunda yol gösterici olduğunu belirtmiştir. Onlara göre

bu sistem Apache II skorlaması, prokalsitonin kadar iyi, Ranson skoru, CRP, HCT'den ise üstündür. Literatürde İMA ile Bisap aynı çalışmada izlenmemiştir. Bizim çalışmamız da bu iki değişken karşılaştırılmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). Burada farkı yaratan Bisap grubu 4 puan alan hastalardır.

6. SONUÇ

AP patogenezi halihazırda aydınlatılabilmiş değildir. Oksidatif stres, iskemik durumlar hastalık etyolojisinde sorgulanmakta ve günümüzdeki çalışmalar bu yönde şekillenmektedir. İMA oksidatif stres belirteci olarak AP'de son dönemde kullanılmaya başlanmış olup klinik çalışmalar henüz kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda İMA ile AP ilişkisi, prognostik kriterler, prognostik skorlamalar ve hastalık şiddeti dahilinde değerlendirilmiş olup İMA'nın hastalık şiddeti, Ranson ve Bisap skoru, prokalsitonin ve yaş ile korele olduğu görülmüştür. En iyi laboratuvar parametreleri arasında gösterilen BUN değeri, HCT, skorlama sistemlerinden ise HAPS skoru ile İMA'nın korele olmadığı izlenmiştir.

Çalışmamızın, İMA'nın birden fazla skorlama sistemi ve prognostik kriter ile kıyaslandığı düşünüldüğünde; literatürde daha önce yer almadığı ve literatüre AP şiddetini, prognozunu belirlemede katkı sağlayacağı ve yol gösterici olabileceği noktasında önem kazandığını düşünmekteyiz. Bu çalışmanın daha fazla hasta grubu ile daha kapsamlı, farklı zamanlarda tekrarlanacağı ek çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, A.K., Nelson F, Richard N, Robbins Temel Patoloji. 8 ed. 2007: p. 675-85.
2. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone Pancreatitis Biliary Tract Pathology in Relation to Time of Operation American Surgical Association, 1981; 22-24.
3. Guyton A C. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. 1989
4. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 6th ed. London: W.B. Saunders Company; 1981
5. Sarles H. Pancreatitis Symposium. Marseilles, April 25 and 26, 1963.
6. Kiriya S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. J HepatobiliaryPancreat Sci 2010;17(1):24-36.
7. Forsmark, C.E. and J. Baillie, AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology-Orlando, 2007. 132(5): p. 2022-2044.
8. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, Ashley SW, MC Fadden DW(Eds): Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton & Lange A Simon & Schuster Company, 1997. p.1899-915.
9. Vege SS, Yadav D, Chari ST, et al. Pancreatitis. In: GI epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
10. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi, İ. Ü. Cerrahpasa TıpFakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Biliyer Sistem ve PankreasHastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; 239-262
11. Steinberg WM, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330:1198-1210.
12. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Etiology, incidence and survival of acute pancreatitis in Olmsted Country, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100: A296
13. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1998; 63: 466-73.
14. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the US. Arch Intern Med 2008; 168: 649-56.
15. Lu Z, Karne S, Kolodziej T, Gorelick FS. Alcohols enhance caeruleininduced zymogen activation in pancreatic acinar cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282:501 507.

16. Bettina R, Bertram P, Frank G, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis initiating event or mediator of tissue damage. *Ann Surg* 2000; 23: 352–360
17. Bordalo O, Goncalves D, Noronha M, et al. Newer concepts for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterology* 1977; 68:278-85.
18. Choudari CP, Fogel EL, Sherman S, et al. Idiopathic pancreatitis: Yield of ERCP correlated with patients age. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1654A.
19. Lee HS. Acute pancreatitis and organophosphate poisoning—A case report and review. *Singapore Med J* 1989; 30:599-601.
20. Morton C, Klatsky AL, Udaltsova N. Smoking, coffee and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:731-8.
21. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 889-923, ix-x.
22. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-9.
23. GÖRAL V., Akut Pankreatitis: Klinik, Takip ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2006. 2(15): p. 35-41.
24. Parenti DM, Steinberg WM, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:356-71.
25. Mooren FCH, Hlouschek V, Finkes T, et al., Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction. *J Biol Chem*, 2003; 278(11): 9361-9
26. Runzi, M. and P. Layer, Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas*, 1996; 13(1): 100-9.)
27. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology/diagnosis/management / [edited by] Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt.—Tenth edition. 2017.
28. Banks, A., et al., Bacteriologic status of necrotic tissue in necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 1990. 5(3): p. 330-333.
29. Lans JJ, Geenen JE, Johanson JF, Hogan WJ. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 430-4.
30. Krasinkas AM, Raina A, Khalid A, et al. Autoimmun pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 239-57.

31. Reilly PM, Toung TJ, Miyachi M, et al. Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology* 1997; 113:938-45.
32. Ertan A, Schneider FE. Acute pancreatitis in long-distance runners. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:70-1.
33. Nakae Y, Naruse S, Kitagawa M, et al. Activation of trypsinogen in experimental models of acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1995; 10:306.
34. Bettinger JR, Grendell JH. Intracellular events in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6:S2-6.
35. Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, et al. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113:304-10.
36. Lüthen R, Niederau C, Niederau M, et al. Influence of ductal pressure and infusates on activity and subcellular distribution of lysosomal enzymes in the rat pancreas. *Gastroenterology* 1995; 109:573-81.
37. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14:141-5.
38. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterology* 2012; 107:311-7.
39. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12:182.
40. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, et al. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: An experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 105:157-64.
41. Lüthen RE, Niederau C, Grendell JH. Effects of bile and pancreatic digestive enzymes on permeability of the pancreatic duct systems in rabbits. *Pancreas* 1993; 8:671-81.
42. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991; 9:31-8.
43. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepat Pancreat Surg* 2002; 9:401-10.
44. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:1-4.
45. Rahman S, Ibrahim K, Larvin M, et al. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126:1312-22.
46. Uomo G, Molino D, Visconti M, et al. The incidence of main pancreatic duct disruption in severe biliary pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 176:49-52.

47. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: A multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993; 1:115-28.
48. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 291:2865.
49. Banks PA. Acute pancreatitis: Diagnosis. In: *Pancreatitis*, Lankisch PG, Banks PA (Eds), Springer-Verlag, New York 1998. p.75.
50. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379.
51. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991; 86:322.
52. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2005; 353:1386.
53. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159:343.
54. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:356-66.
55. Kimmel P, Tenner S, Habwe VQ, et al. Trypsinogen and other pancreatic enzymes in patients with renal disease: A comparison of high efficiency hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pancreas* 1995; 10:325-30.
56. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000; 20:158-60.
57. Seno T, Harada H, Ochi K, et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2002-5.
58. Morteale KJ, Wiesner W, Zou KH, Ros PR, Silverman SG. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom Imaging* 2004; 29:109-114.
59. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974; 179:557.
60. Lankisch PG, Dröge M, Becher R. Pleural effusions: A new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1849-51.
61. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195.
62. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, et al. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156:767-72.

63. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, et al. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology* 1999; 211:727.
64. Stimac D, Miletic D, Radić M, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:997.
65. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:17.
66. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:6296-313.
67. Amouyal P, Amouyal G, Levy P, et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1994; 106:1062-7.
68. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-11.
69. Tsai C-J. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998; 43:2251-4.
70. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. Obesity: An important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80:484-6.
71. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33:336-344.
72. Huang W, Altaf K, Jin T, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19:4607.
73. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: Can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:227-32.
74. King NKK, Siriwardena AK. European survey of surgical strategies for the management of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:719-28.
75. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, García MJ, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE-II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: A multicenter study. *Pancreas* 1993; 8:682-6.
76. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25:1340-6.
77. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 137:129-35.

78. Lankisch PG, Weber–Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7:702-705.
79. Huang Q-l, Qian Z-x, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 2009;57:1295-1299.
80. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: Critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489-94.
81. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. *The pancreas*. Oxford: Blackwell Science. 1998:489-502.
82. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, et al. PMN elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6:253-9.
83. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon S. Role of interleukin 6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34:415.
84. Mathieson DR, Gross JB, Power MH. Elevated values for serum amylase and lipase following the administration of opiates, a preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1951; 26:81-7.
85. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:710-7.
86. Rahmani R, Marino D, Shamah S, et al. Lessons on aggressive intravenous hydration in acute pancreatitis: A meta-analysis of clinical trials. *Pancreas* 2012; 13:S6-7.
87. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, et al. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: What have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; 25:497-504.
88. Tenner S, Baillie J, DeWitt V, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9):1400-15.
89. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; 87:44-52.
90. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:3928.
91. Dumonceau J-M, Costamagna G, Tringali A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: A randomized controlled trial. *Gut* 2007; 56:545-52.

92. Bachmann K, Izbicki JR, Yekebas EF. Chronic pancreatitis: Modern surgical management. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396:139-49.
93. Wiersma MJ, Hawes RH, Lehman GA, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde pancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25:555-64.
94. Wilcox CM, Varadarajulu S. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis: An evidence-based review. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:104-10.
95. Alexakis N, Sutton R, Raraty M, et al. Major resection for chronic pancreatitis in patients with vascular involvement is associated with increased postoperative mortality. *Br J Surg* 2004; 91:1020-6.
96. Neal CP, Dennison AR, Garcea G. Surgical therapy in chronic pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; 58:377-400.
97. Bhatia M, Moochhala S: Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004;202:145–156.
98. Elder AS, Saccone GT, Dixon DL. Lung injury in acute pancreatitis: Mechanisms underlying augmented secondary injury. *Pancreatology*. 2012;12:49-56.
99. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein engineering*. 1999;12(6):439–46.
100. Galisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM. Kinetic study on the irreversible thermal denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry*. 1991;30(8):2061–6.
101. Bar-Or, Winkler, J.V Van Benthuyzen, K. Harris, L. Lau, E. ve Hetzel, F.W., (2001). "Reduced albumin cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I", *American Heart Journal*, 141:985-991.
102. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobaltalbumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19: 311-15.
103. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 177-184.
104. Piva SJ, Duarte MMMF, Da Cruz IBM, Coelho AC, Moreira APL, Tonello R, et al. Ischemia modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clinical Biochemistry*. 2011 Mar;44(4):345–7.
105. Ma S, Jin Y, Xu W, Hu W, Bai F, Wu X. Increased serum levels of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 1 diabetes patients with ketoacidosis. *Endocrine*. 2012;42(3):570–6.

106. Dušek J, Šťásek J, Tichý M, Bis J, Gregor J, Vojáček J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clinica Chimica Acta*. 2006 May 1;367(1):77–80.
107. Güldoğan CE, Kılıç MÖ, Balamir İ, Tez M, Turhan T. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2017 Nov;23(6):472-476.
108. Topaloglu N, Kucuk A, Tekin M, Yildirim S, Erbas M, Kiraz HA, Cakir DU, Erdem H. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Jun;25(6):395-8.
109. Wang R, Zhu JM, Qi RD, Liu YM, Zheng J, Zhang N, Sun LZ. *Ann Vasc Surg*. 2018 Oct;52:85 89.
110. Cocota I, Badea R, Scridon T, Dumitrascu DL. *BMC Gastroenterol*. 2015 Mar 21;15:35.
111. Sahin A, Turkoglu S, Tunc N, Duzenci D, Solmaz OA, Bahcecioglu IH, Yalniz M *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Mar 29;14:627-635.
112. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254-1263.
113. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2001;88:222 227
114. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171:669-676.
115. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner S, Banks PA. Hemoconcentration is an early riskfactor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130–4.
116. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:367–72.
117. Baser H, Can U, Karasoy D, Ay AS, Baser S, Yerlikaya FH, Ecirli S. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016 Mar;79(1):23-8.
118. Sayraç AV, Cete Y, Yiğit Ö, Aydın AG, Sayraç N. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018 Jul;24(4):327-332. doi: 10.5505/tjtes.2017.50794.
119. Hagjer S1, Kumar N2. *Int J Surg*. 2018 Jun;54(Pt A):76-81. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.026. Epub 2018 Apr 21.

EKLER

EK-1 Etik Kurul Onay Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir İli Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplantı No : 2
Tarih : 07 Mart 2017
Karar No : 9

Hastanemiz İç Hastalıkları Asistanı Dr. Hakan YARKICI'nın tez çalışması olarak yapılması planlanan "**Akut Pankreatitli Hastalarda Oksidatif Stres Belirteci Olan İskemik Modifiye Albumin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**" konulu araştırmaya ait dosya görüşülmüş çalışmanın gerekçe, yöntem ve etik açıdan uygun olduğuna, Dr. Hakan YARKICI tarafından İç Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Harun AKAR sorumluluğunda yürütülmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Şükran KÖSE

ÜYELER : Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER

Doç. Dr. Süheyla SERİN SENER

Doç. Dr. Ahmet KAYA

Doç. Dr. Figen TOKUÇOĞLU

Doç. Dr. Tolga KANDOĞAN

Doç. Dr. Özgür ÖZTEKİN

Doç. Dr. Emel Ebru PALA

Uzm. Dr. Ahenk PAKSOY (İzinli)

Doç. Dr. Can ÖZTÜRK

Doç. Dr. İ. Eren AKÇİÇEK

Emekli Subay Atıf Can ÖKTEN

Avukat Murat BAŞKIRT

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu Yenişehir / İZMİR
Telefon: 0 232 4696969 / 6128

EK-2 Tez Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/05/2018-E.12085



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-020
Konu : Dr. Hakan YARKICI' nın Tez Konusu
Onayı

İZMİR TEPECİK S.U.A.M.

Hastanenede İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Hakan YARKICI'nın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-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: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

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

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	HAKAN YARKICI
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İzmir Tepecik S.U.A.M.

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

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	04.05.2018
Karar No:	72
Tez Konusu:	() Uygundur. (x) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

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

DR. HAKAN YARKICI'NIN TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME	
1-Tez Başlığı/Konusu:	Uygundur
2-Araştırma sorusu:	Uygundur
3-Araştırmanın amacı:	Uygundur
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Çalışmanın prospektif olduğu söylenmekle beraber "Araştırma materyalleri" bölümünde tarihler retrospektif gibi verilmiş.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygundur
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygundur
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Çalışma retrospektif mi, prospektif mi tam anlaşılmamaktadır.
8- Araştırma hipotezi:	Uygundur
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Çalışmaya alınacak 100 hasta, skorlama sistemlerine göre 4 alt gruba ayrıldığında her grupta 25 kişi olmaktadır. Örneklem sayısının 100 olması planlanırken alt gruplardaki hasta sayısından net bahsedilmemiştir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygundur
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Uygundur
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (x) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	ŞULE POTUROĞLU SBÜ HASEKİ SUAM 01.05.2018

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

DR. HAKAN YARKICI'NIN TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	İskemik Modifiye yerine iskemi modifiye albümin teriminin kullanılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyim
2-Araştırma sorusu:	Uygundur
3-Araştırmanın amacı:	Uygundur
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Uygundur
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygundur
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygundur
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Uygundur
8- Araştırma hipotezi:	Uygundur
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Power analizi yapılarak örneklem sayısı belirlenmelidir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygundur
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Literatürde benzer çalışmalar mevcuttur.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (x) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Dr.Zeynep Karaali Haseki SUAM 27.04.2018

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

EK-3 Özgeçmiş

	ÖZGEÇMİŞ FORMU	Doküman Adı: KADB-F.22-R.01
		Yayın Tarihi: 10.07.2014
		Sayfa No: 1/2
		Onaylayan: Daire Başkanı

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Hakan YARKICI

A.1.	
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 27.04.1990 - İskenderun/HATAY
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): hknyrkc@gmail.com / 05378707797

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2014
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1	Ağrı Dişadın Devlet Hastanesi	2014 Eylül- 2015 Ocak
C2	Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi İç Hastalıkları - Asistan Doktor	2015 Ocak-2016 Nisan
C3	Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları - Asistan Doktor	2016 Nisan - ..

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz:
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: 1-Yarkıcı H, Peker A, Yıldırım Gürlek S, Özalp FR, Demiral Sezer S, Akar H, Yoğun bakım hastalarında artmış ortalama trombosit hacmi yüksek mortaliteyi öngörebilir mi? FNG & Bilim Tıp Dergisi 2016;2(3):177-180 2-Elyiğit F, Değirmenci M, Akar H, Yarkıcı H, Diniz G, İlk başvuruda primer odağı bilinmeyen karaciğer metastazları: 52 olgunun değerlendirilmesi, FNG & Bilim Tıp Dergisi 2016;2(4):247-249

*Bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihten yeni tarihlile doğru sıralanmalıdır.

**Sayfa sayısı biden fazla ise, tüm sayfaların imzalanması gerekmektedir.



ÖZGEÇMİŞ FORMU

Doküman Adı: KADB-F.22-R.01

Yayın Tarihi: 10.07.2014

Sayfa No: 2/2

Onaylayan: Daire Başkanı

T.C. Sağlık Bakanlığı

Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

3-Peker A, Kaypak MA, Yarkıcı H, Erkul B, Ceylan C, Akar H, Dapson
kullanımına bağlı methemoglobinemi: Olgu sunumu, FNG & Bilim Tıp
Dergisi 2016;2(3):211-213

D.3. Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

D.4. Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

D.5. Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:

*Bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihliye doğru sıralanmalıdır.

**Sayfa sayısı biden fazla ise, tüm sayfaların imzalanması gerekmektedir.

EK-4 Tez Sınavı Sonuç Formu

TEZ SINAVI SONUÇ FORMU

Tez Adı	"Akut Pankreatitli Hastalarda Oksidatif Stres Belirteci Olan İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Değerlendirilmesi "	
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Hakan YARKICI	
Eğitim Kurumu	SBÜ İzmir Tepecik SUAM	
Tez Savunması Tarihi	22 Ekim 2018	
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(☒) YETERLİ (.....) YETERSİZ	Tez değerlendirme formu eklenecek
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(☒) YETERLİ (.....) YETERSİZ	Tez değerlendirme formu eklenecek
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(☒) YETERLİ (.....) YETERSİZ	Tez değerlendirme formu eklenecek
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(☒) YETERLİ (.....) YETERSİZ	

1. JÜRİ ADI SOYADI

2. JÜRİ ADI SOYADI

3. JÜRİ ADI SOYADI

Prof. Dr. Oktay Alpın Doçent Dr. Gengiz Çayhan
Rae Dr. İsmail
Yılmaz