



T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDAPAşA NUMUNE EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SUAM ACİL TIP KLİNİğİ

**AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARDA RANSON KRİTERLERİNE GÖRE
HESAPLANAN HASTALIğIN şİDDETİ VE MORTALİTE ORANININ NÖTROFİL-
LENFOSİT ORANI İLE İLİşKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Umut Gökhan zder

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Koşargelir

İSTANBUL 2020



T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDAPAşA NUMUNE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SUAM ACİL TIP KLİNİğİ

**AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARDA RANSON KRİTERLERİNE GÖRE
HESAPLANAN HASTALIğIN şİDDETİ VE MORTALİTE ORANININ NÖTROFİL-
LENFOSİT ORANI İLE İLİşKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Umut Gökhan Özder

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Koşargelir

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Dört yıllık uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, değerli bilgilerini benimle paylaşan, çok kıymetli hocam SBÜ Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Şahin Çolak'a,

Tezimi planlama ve yazma süresinde yardımlarını esirgemeyen Tez Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Koşargelir'e,

Kendisi ile çalışma fırsatı bulduğum, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalanma şansı elde ettiğim değerli hocam Doç. Dr. M. Özgür Erdoğan'a,

Eğitimim boyunca yanımda olan ve tez sürecimde fazlasıyla yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Burcu Genç Yavuz'a,

Asistanlığım süresince üzerimde emekleri olan Doç. Dr. M. Ahmet Afacan'a, Doç. Dr. İsmail Tayfur'a ve başta idari sorumlumuz Uzm. Dr. Abdullah İbrahim olmak üzere tüm Acil Tıp Kliniği saygıdeğer uzmanlarına,

Asistanlığım süresince iyi günde kötü günde beraber omuz omuza çalıştığımız ve çalışmaktan büyük zevk aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tez veri toplama sürecinde yanımda olan Asistan Dr. İbrahim Altundağ'a,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Umut Gökhan Özder

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Pankreasın Anatomisi	
2.2.Pankreasın Fizyolojisi	
2.3.Akut Pankreatit	
2.4.Akut Pankreatitin Şiddetinin Değerlendirilmesi	
2.4.1.Ranson Kriterleri	
2.4.2.APACHE-II Skorlaması	
2.4.3.Imrie Kriterleri	
2.4.4.BISAP {Bedsıdeindex of severity in acute pancreatitis}	
2.4.5.BT Şiddet İndeksi {Balthazar skoru}	
2.5.Akut Pankreatit Sınıflaması	
2.6.Akut Pankreatitte Komplikasyonlar	
2.7.Hematolojik Parametreler	

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	27
5.BULGULAR.....	28
6.TARTIŞMA.....	36
7.KISITLILIKLAR.....	40
8.SONUÇ.....	40
9.KAYNAKLAR.....	41



KISALTMALAR DİZİNİ

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALK: Alkalen Fosfataz

APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (Acute Pysiology and Chronic Health Evaluation-II)

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

AP: Akut Pankreatit

AST: Aspartat Aminotransferaz

BISAP: Bedside Index forSeverity in Acute Pancreatitis (Akut Pankreatit Şiddet İndeksi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

Ca: Kalsiyum

CRP: C-reaktif Protein

DIK: Dissemine İntravasküler Koagulopati

DM: Diabetes Mellitus

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatikografi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GKS: Glaskow Koma Skalası

Hb: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

K: Potasyum

Kre: Kreatinin

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)

MRCP: Manyetik Reazonans Kolanjiyopankreatografi

MOF: Multi Organ Yetmezliği

Na: Sodyum

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı

PLT: Trombosit

PLO: Trombosit-lenfosit oranı

RDW: Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Hacmi

ROC: Receiver Operating Characteristic

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

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Science)

SVO: Serebrovasküler Olay

TNF-Alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa

USG: Ultrasonografi

WBC: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.3.1.Akut Pankreatit Etiyolojisi

Tablo 2.4.1.Ranson Kriterleri

Tablo 2.4.2.APACHE-II Skorlama Sistemi

Tablo 2.4.3. BISAP Kriterleri

Tablo 2.4.4.Balthazar Skorlama Sistemi

Tablo 5.1.Hataların genel özellikleri

Tablo 5.2.Mortaliteye göre hasta özellikleri

Tablo 5.3.Mortalite zamanına göre Ranson puanı ve NLO değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5.4.Hastaların Ranson puanına göre genel özellikleri

Tablo 5.5.Hastaların Ranson puanı ile yaş, NLO değerleri ve mortalite zamanı arasındaki korelasyon

Tablo 5.6.Mortaliteyi belirlemede Ranson puanı, başlangıç NLO ve Ranson>2 + NLO>4.445 için ROC analizi sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1.Hastaların Ranson puanı ile başlangıç NLO değerleri arasındaki korelasyon

ŞEKİL 2.Hastaların Ranson puanı ile 48. Saat NLO değerleri arasındaki korelasyon

ŞEKİL 3.Ranson puanı için ROC eğrisi

ŞEKİL 4.Başlangıç NLO için ROC eğrisi

ŞEKİL 5.Ranson + başlangıç NLO için ROC eğrisi

ÖZET

Akut pankreatit tanılı hastalarda, Ranson kriterlerine göre hesaplanan hastalığın şiddeti ve mortalite oranının nötrofil-lenfosit oranı ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Amaç: Akut pankreatit, hafif inflamasyondan, hayatı tehdit eden ve ölüme kadar ilerleyebilen farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkan, sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastanın en kısa sürede yatırılıp uygun tedavinin verilmesi, meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesi için hastalığın erken tanı alması ve şiddetinin hızlı bir şekilde belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle ucuz, kolay erişilebilir, hızlı sonuçlanabilen ve invaziv olmayan parametrelerin kullanılması hastalığın tanı ve seyri için faydalı olacaktır. Yaptığımız çalışmada bu parametrelerden biri olan nötrofil-lenfosit oranı(NLO) ile çalışmaya katılan akut pankreatit tanılı hastaların ilişkisini inceledik.

Materyal ve metod: Çalışmamıza 01.01.2016-01.06.2020 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi ve dahiliye kliniklerinde yatan ve çalışma kriterlerine uyan akut pankreatit tanısı almış 314 hasta dahil edildi. Akut pankreatit şiddetini ve mortalitesini hesaplamak için Ranson kriterleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar Ranson kriterlerine göre hafif ve şiddetli akut pankreatit olarak iki sınıfa ayrıldı. Verilerin analizi IBM SPSS 23.0 paket programı (statistical package for the social science) ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 314 hastanın %53.2'si kadın, %46.8'i erkektir. Akut pankreatit tanısı almış 314 hastanın yaş ortalaması 58.7 ± 17.5 yıldır. Hastaların %52.2'si biliyer, %47.8'i nonbiliyer akut pankreatittir. Hastaların medyan Ranson puanı 2 (min:0, maks:8) olarak bulunurken 247 hastada (%78,7) hafif ve 67 hastada (%21,3) şiddetli akut pankreatit gözlenmiştir. 30 hasta (%9.6) exitus kabul edilmiştir. Exitus kabul edilen hastaların başvuru anındaki NLO istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Şiddetli akut pankreatit hastalarının başvuru anında ve 48. Saatteki NLO, hafif akut pankreatit hastalarına göre istatistiki olarak daha anlamlı bulunmuştur. Hastaların Ranson kriterleri puanı ile yaş ($r=0,484$; $p<0,001$) ve başvuru anındaki NLO değerleri ($r=0,421$; $p<0,001$; Şekil 1) arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede ve 48.saat NLO değerleri ($r=0,334$; $p<0,001$; Şekil 2) ile pozitif yönde zayıf derecede korelasyon tespit edilmiştir. Biliyer ve nonbiliyer akut pankreatit hastaları arasında başvuru anında ve 48. Saat NLO açısından

anlamli fark bulunamamıştır. Ranson mortalite yüzdeleri ($p=0,378$), başvuru anındaki NLO ($p=0,582$) ve 48.saatte ölçülen NLO değeri ($p=0,415$) açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Başvuru anında ve 48.saatte bakılan NLO, akut pankreatit tanılı hastalarda Ranson kriterlerine göre hesaplanan hastalığın şiddetinin ve mortalite durumlarının belirlenmesinde anlamlı bulunmuştur. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışma ile Nötrofil-lenfosit oranı hastalığın prognozunu belirlerken daha hızlı ve doğru sonuçlar elde edebilmesi adına günümüz skrolama sistemlerine alternatif olarak kullanılabilir ya da bu skrolama sistemlerine eklenerek modifiye skrolama sistemleri oluşturulabilir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, Nötrofil-lenfosit oranı, prognoz, mortalite.

ABSTRACT

Evaluation of the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and disease severity and mortality rate calculated according to Ranson criteria in patients with acute pancreatitis

Aim: Acute pancreatitis is a common inflammatory disease that presents with different clinical pictures that can progress from mild inflammation to life-threatening and death. Early diagnosis and rapid determination of the severity of the disease are of great importance in order to admit the patient as soon as possible and to provide appropriate treatment and to prevent complications that may occur. Therefore, the use of inexpensive, easily accessible, fast results and non-invasive parameters will be beneficial for the diagnosis and course of the disease. In our study, we examined the relationship between one of these parameters, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and the patients diagnosed with acute pancreatitis who participated in the study.

Material and Method: 314 patients who were hospitalized in general surgery and internal medicine clinics of SBÜ Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 01.01.2016-01.06.2020 and diagnosed with acute pancreatitis who met the study criteria were included in our study. Ranson's criteria were used to evaluate acute pancreatitis severity and mortality. The patients included in the study were divided into two classes as mild and severe acute pancreatitis according to Ranson's criteria. The analysis of the data was done with the IBM SPSS 23.0 package program (statistical package for the social science).

Results: 53.2% of 314 patients included in the study were female and 46.8% were male. The average age of 314 patients diagnosed with acute pancreatitis is 58.7 ± 17.5 years. 52.2% of the patients are biliary, 47.8% are nonbiliary acute pancreatitis. While the median Ranson score of the patients was 2 (min: 0, max: 8), 247 patients (78.7%) had mild acute pancreatitis and 67 patients (21.3%) had severe acute pancreatitis. 30 patients (9.6%) were considered to have died. NLR at the time of admission of patients who were accepted to be exitus was found to be statistically significant. The NLR in severe acute pancreatitis patients at the time of admission and at 48 hours was statistically more significant compared to patients with mild acute pancreatitis. Between the patients Ranson criteria score and age ($r=0.484$;

$p < 0.001$) and NLR values at the time of admission ($r = 0.421$; $p < 0.001$; Figure 1), statistically significant positive mean and 48th hour NLR values ($r = 0.334$; $p < 0.001$; Figure 2), a weak positive correlation was detected. There was no significant difference between biliary and non-biliary acute pancreatitis patients in terms of NLR at the time of admission and at the 48th hour. No statistically significant difference was found in terms of Ranson mortality percentages ($p = 0.378$), NLR at presentation ($p = 0.582$), and NLR values measured at 48 hours ($p = 0.415$).

Conclusions: NLR, which was checked at admission and at 48 hours, was found to be significant in determining the severity of the disease and mortality rate calculated according to Ranson criteria in patients with a diagnosis of acute pancreatitis. With more studies to be conducted on this subject, the Neutrophil-lymphocyte ratio can be used as an alternative to current scoring systems in order to obtain faster and more accurate results while determining the prognosis of the disease, or modified scoring systems can be created by adding these scoring systems.

Keywords: Acute pancreatitis, Neutrophil-lymphocyte ratio, prognosis, mortality.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreasta aktif halde bulunmayan sindirim enzimlerinin çeşitli nedenlerle aktiveşerek pankreas dokusu ve çevre dokulara zarar vermesi ve sonucunda yaygın bir inflamasyonun oluşması ile karakterize, çoğunlukla karın ağrısı şeklinde semptom veren, lokal ve sistemik komplikasyonların görülebildiği bir hastalıktır.

Akut pankreatit, hafif, lokalize, kendini sınırlayabilen bir klinikten hayatı ileri düzeyde tehdit edebilen multiple organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen çeşitli kliniklerle seyreden, ciddi mortalite ve morbidite gösteren bir hastalıktır (1,2). Hastaların %80i akut ödematöz pankreatit şeklinde, destek tedavisi ile düzelebilen, kendini sınırlayabilen, komplikasyonların az görüldüğü pankreatit tablosudur. %20si ise mortalite-morbidite oranlarının yüksek seyrettiği, çoklu organ yetmezliklerinin görüldüğü akut nekrotizan pankreatit şeklindedir (3).

Akut pankreatit, gastrointestinal sistem nedeni hastane yatışlarında üst sırada yer almaktadır. En sık semptom karın ağrısıdır. Hastalığın seyri ile ilgili olarak peripankreatik boşlukta sıvı, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları, sepsis gibi durumlar gelişebilir (4).

İnsidansı 4.9-35/100000 arasında değişmektedir. Her yaşta görülmekle beraber en sık 30-60 yaş arasında görülür. Cinsiyet dağılımında fark bulunamamıştır. Siyahlarda beyazlara göre 3 misli fazla görülmektedir (5). Dünyada vakaların %70-80inden sorumlu safra taşları ve alkolizmdir. Türkiye’de en sık neden safra taşlarıdır. %3-7 arasında değişen mortalite oranı bulunmaktadır. Şiddetli seyreden akut nekrotizan pankreatit vakalarında mortalite; enfekte nekrozda %30, steril nekrozda %12, multiple organ yetmezliğinde %45e kadar çıkmaktadır (6,7).

Pankreatit sınıflaması ilk defa 1963 yılında yapılmıştır. Akut pankreatit prognozu öngörmede Glasgow(ımrıe), Ranson, APACHE-II gibi skorlar kullanılmaktadır. Aktif olarak kullanılmaya devam eden Atlanta sınıflaması 1993 yılından beri kullanılmaktadır. İlk kullanılmaya başlandığında hafif ve şiddeti olarak ayrılmıştır. 2013te modifiye edilerek kalıcı organ yetmezliği olmadan oluşan lokal komplikasyonlar şeklinde tanımlanan ara sınıf eklenmiştir. Günümüzde Balthazar(BISAP) gibi daha güncel skorlamalar da kullanılmaktadır.

Ranson ve APACHE-II gibi skorum sistemlerinin duyarlılıklarının düşük olması (%70), Balthazar gibi daha duyarlı ve özgül skorlamalara yönelimlere yol açmıştır.

Glasgow ve Ranson skorlamalarının dezavantajı, hastanın acil servis başvurusundan 48 saat sonra kesinleşmeleridir. APACHE-II ise başvuru anında değerlendirilebilmekte ve prognoz tahmini yapılabilmektedir (8,9).

Ranson kriterleri, akut pankreatitte prognoz değerlendirmede en sık kullanılan kriterlerden biridir. Ranson ve arkadaşları tarafından 1976 yılında birçok parametrenin biraraya getirilmesiyle oluşturulmuş retrospektif bir değerlendirmedir. 11 parametreden oluşan bu skorum 5'i hastanın başvuru anında, 6'sı başvurudan 48 saat sonra ölçülmektedir. Her bir parametre 1 puandır. Puan arttıkça mortalite artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Toplam puan 3'ten az ise hafif pankreatit ve mortalite oranı %1-3 civarındadır. 3 ve daha fazla puan alan hastalar şiddetli pankreatit grubuna girer. Bu durumda mortalite %60'lara kadar çıkabilmektedir.

Hemogram parametreleri kolay çalışılabilen, ucuz, hızlı, inflamatuvar durumlarda anlamlı değişiklikler gösteren tetkiklerdir. Nötrofil-lenfosit oranı, eritrosit dağılım aralığı (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), platelet-lenfosit oranı (PLO), trombosit (PLT) gibi hemogram parametreleri inflamatuvar durumlar barındıran serebrovasküler olaylar, malignite, pnömoni, kalp yetmezliği, pankreatit, pulmoner emboli gibi hastalıklarda morbidite ve mortaliteyi gösterip göstermeyeceği araştırılmıştır (10,12).

Akut pankreatit hastalarında tanı konulduktan sonra prognozun erken dönemde belirlenmesi mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle ucuz, hızlı, noninvaziv biyomarkerların kullanıma girmesi akut pankreatit tanılı hastaların yönetiminde son derece önemlidir. Biz de çalışmamızda nötrofil-lenfosit oranının akut pankreatit tanısı almış hastalarda morbidite ve mortalite tahmininde kullanılıp kullanılamayacağını inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PANKREASIN ANATOMİSİ

Pankreas, 15 cm civarında, ikinci ve üçüncü lomber vertebra düzeyinde bulunan, 60-150 gr ağırlığında ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan organımızdır. Baş, gövde, kuyruk olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Baş(kaput) kısmı duodenumun ikinci ve üçüncü bölümüyle komşuluk gösteren superior mezenterik venin sol tarafının sağında kalan ve unsinat proçesi de içeren bölümdür. Gövde(korpus) kısmı superior mezenterik venin solundan başlayıp abdominal aortun soluna dek uzanır ve midenin arkasına doğru yerleşir. Kuyruk(kauda) kısmı dalağa doğru uzanır ve dalağın hilusunda son bulur. Pankreasın arkasında sol böbrek, splenik ven, abdominal aort yer alır.

Pankreas, a. splenica, a. mesenterica superior, a. hepatica communisin dalları tarafından beslenir. Pankreasın venleri ise arterlere paralel olarak yol alır. Pankreasın venlerinin çoğu v.splenica başta olmak üzere v.mesenterica superior ve v.porta hepatis'e açılır. Pankreas çölyak pleksustan ayrılan parasempatik ve sempatik sinir lifleri tarafından innerve edilir. Parasempatik etki, pankreas bezinin ekzokrin salgısını artırır. Sempatik etki, pankreas bezinin ekzokrin salgısını azaltır. Lenf kapilleri, kan damarlarıyla birlikte seyrederek asinusların çevresinden başlar. Lenf kapillerinin çoğu, nodi lymphatici pancreatici inferiores&superiores ile nodi lymphatici splenici'e açılır. Toplanan lenf sıvısı superior mezenter, çölyak, hepatik lenf nodlarına açılır (13,14).

Ekzokrin salgıları asinüslerden duodenuma taşıyan duktal sistem iki kanaldan oluşur. Bu kanallar Santorini ve Wirsung kanallarıdır. Wirsung kanalı, pankreasın ana kanalıdır. Kuyruk kısmından başlar, sağa doğru sırasıyla gövde, boyun, baş bölümlerini geçip koledok ile birleşerek ampulla Vateri duodenuma açılır. Santorini aksesuar bir kanaldır. Sadece baş kısmını drene eder. Daha kısadır. Bu kanallar çeşitli varyasyonlarda bulunabilir. %10 vaka Santorini tüm ekzokrin salgıları taşır, Wirsung yoktur ya da kördür. %30 vaka Wirsung tüm salgıları taşır, Santorini kanalı kör uçla biter. %60 vaka hem Wirsung hem de Santorini duodenuma açılır (15,16,17,18).

2.2.PANKREASIN FİZYOLOJİSİ

ENDOKRİN FONKSİYONU

Pankreas endokrin sekresyonu pankreas kitlesinin %1-2 kadarını oluşturan Langerhans adacıkları tarafından salgılanır. Langerhans adacıklarını oluşturan hücreler;

Beta hücreleri: insülin salgılar. Langerhans adacık hücrelerinin %60-80'ini oluşturmaktadır.

Alfa hücreleri: glukagon salgılar. Adacık hücrelerinin %15-20'sini oluşturur.

Delta hücreleri: somatostatin salgılar. Adacık hücrelerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur.

F- PankreatikPolipeptid (PP) hücreleri: Pankreatikpolipeptid salgılayan hücreler yoğunluklu olarak pankreas başında bulunur. Langerhans adacıklarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (19,20,21).

EKZOKRİN FONKSİYONU

Pankreasın ekzokrin salgısı berrak, izotonik bir sıvıdır. Yirmiden fazla sindirim enzimi içerir. Günde ortalama 1500-2000 ml civarındadır. Bu ekzokrin salgı sentroasiner hücreler ve küçük pankreas kanallarının duvarlarını oluşturan hücreler tarafından üretilir.

Pankreas ekzokrin salgısı yağlar, karbonhidratlar ve proteinlerin sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteinlerin sindirimden sorumlu enzimler; kimotripsin, tripsin, ribonükleaz, karboksipolipeptidaz ve deoksiribonükleazdır. Yağların sindiriminden sorumlu enzimler; fosfolipaz, lipaz ve kolesterol esterazdır. Karbohidratların sindiriminden sorumlu enzim ise amilazdır. Proteolitik enzimler sentez sonrası inaktif formdadır. İntestinal kanala geçtiklerinde aktif forma geçerler. Duodenuma geçene kadar inaktif kalmaları çok önemlidir. Çünkü, tripsin gibi bazı enzimler aktif formda pankreası da sindirebilir. Proteolitik enzimleri üreten hücreler tripsin inhibitörünü de üretirler. Diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonu tripsinle olmaktadır. Bu nedenle tripsin inhibitörü dolaylı olarak bütün enzimlerin aktivasyonunu engellemiş olur. Ekzokrin salgılar hormonal ve sinirsel yollakontrol edilmektedir. Hormonal kontrol, sekretin ve kolesistokinindir. İnce bağırsaktan salgılanırlar.

Sinirsel kontrol ise doğrudan doğruya vagusun parasempatik etkiyle uyarılması yoluyla ya da mideden asit salgısının artması sonucu dolaylı yol ile gerçekleşir(19,20,22).

2.3.AKUT PANREATİT

Patofizyoloji

Akut pankreatitin patofizyolojisi ile ilgili birçok teori ileri sürülmüştür. En kabul göreni pankreas asiner hücrelerinden salgılanan sindirim enzimlerinin aktivasyonu sonucu pankreas dokusunun hasar görmesidir. Farklı etiyolojilere, çeşitli şiddetlerde ataklara ve farklı komplikasyonlar görülsede laboratuvar ve ortak klinik bulguları meydana getirirler (54).

Ortaya atılan bütün teorilerin ortak noktası, sindirim enzimlerinin aktive olması gereken anatomik bölge haricinde bir yerde aktive olmaları ve bu enzimlerin aktive oldukları bölgeye hasar vermeleridir(55,56). Akut pankreatit patofizyolojisinde açıklanmış teorilerden bazıları şunlardır;

Tıkanıklık-salgılama teorisi: teoriye göre, pankreatik ductus ya da koledok kanal distalinde safta taşları ya da başka bir nedenle obstrüksiyon gerçekleştiğinde kanal basıncı yükselir ve pankreas ekzokrin sekresyonu pankreas dokusuna sızmaya başlar. Sonucunda inflamasyon tetiklenir ve akut pankreatit tablosu meydana gelir (55).

Ortak kanal teorisi: herhangi bir nedenle safra kanalının distal uçtan tıkanması, safra yolundaki salgıların pankreas kanalına doğru ilerlemesine neden olur. Safra salgı maruziyeti pankreas kanal mukoza bariyerini bozar, kanal epitel geçirgenliği artar. Epitelden geçen sindirim enzimleri pankreas dokusunda hasara neden olur.

Pankreatik kanal geçirgenlik artışı: duktal mukozanın alkol, hiperkalsemi gibi nedenlerle bozularak pankreas sindirim enzimlerinin bozulmuş mukozadan geçerek pankreas parankimine sızmasıdır.

Duodenalreflü teorisi: Billroth-2, gastrektomi gibi cerrahiler sonrasında sfinkter yetmezliği gelişebilir. Duodenumda basınç artışına neden olan olaylar sonucunda bağırsak

içeriği özellikle de enterokinaz enzimi geri kaçarak pankreas dokusuna ulaşır. Sonuçta, enterokinaz ile etkileşen pankreas sindirim enzimleri aktif hale gelir ve akut pankreatit tablosu gelişir (55).

Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, gastrointestinal sistem hastalıklarının en sık görülen hastalıklarından biridir. Normal fizyolojide inaktif formda bulunan enzimlerin çeşitli nedenler ile aktif hale gelerek pankreasın dokusunu ve çevre dokuları sindirmesiyle oluşan, inflamasyon ve karın ağrısı ile prezente olan hafif ve şiddetli tablolarla karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. Vakaların $\frac{3}{4}$ ü hafif klinik tabloya sahiptir ve kendi kendine normale dönebilir. Kalan $\frac{1}{4}$ ise şiddetli bir kliniğe sahiptir ve mortalite oranları yüksektir. Tanı, aşağıdaki üç parametreden ikisinin bulunması ile konur;

1. Ani başlayan kuşak tarzında üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz/lipaz düzeylerinde normalin üç katından fazla yükseliş,
3. Bilgisayarlı tomografi ve ya ultrasonografide akut panreatite özgü bulguların varlığı(23).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda akut pankreatit gastrointestinal sistem kaynaklı hastane yatışlarında ilk sırada gelmektedir. İnsidansı 4.9-35/100000 aralığındadır. Mortalite oranları %3-17 arasındadır. Daha şiddetli seyreden nekrotizan pankreatit hastalarında mortalite; enfekte nekrozda %30, steril nekrozda %12, multiple organ yetmezliği varlığında %47 civarındadır(23,24).

Akut pankreatitte ilk iki haftada ölümlerin en sık sebepleri sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliğidir. İkinci haftadan sonra ise sepsis ve sepsis ile ilgili komplikasyonlardır(25).

Etiyoloji

Akut pankreatit etiyolojisinde en önemli iki neden alkol ve safra taşlarıdır. Safra taşları ve alkol akut pankreatit oluşumunda en büyük paya sahip olsalar da birçok neden akut pankreatite sebep olabilmektedir. ABD verilerine göre akut pankreatit vakalarının %80'inden fazlasının sebebi safra taşları ve alkoldür. Türkiye’de de yapılan çalışmalarda en sık nedenler arasında safra taşları ve alkol bildirilmiştir (26,27). Akut pankreatit etiyolojisini sınıflandıracak olursak (28);

Tablo 2.3.1.Akut Pankreatit Fizyolojisi

Obstruktif nedenler: Safra taşlar

Safra çamuru ve mikrotaşlar

Tümörler

Parazitler

Pankreas divisium

Oddi sfinkter disfonksiyonu

Diğer nedenler: koledok taşları, duodenal divertiküller, annuler pankreas

Alkol, toksinler, ilaçlar

Metabolik bozukluklar: Hipertrigliseridemi, Hiperkalsemi

ERCP sonrası

Travma

Enfeksiyonlar

Vasküler-iskemik nedenler

Hereditör nedenler

İdiyopatik

Safra Taşları

Akut pankreatit ile safra taşları arasındaki ilişki ilk kez 1901 yılında Opie tarafından açıklanmıştır. Opie, akut pankreatit sebebiyle ölen iki hastanın ampulla waterinde taş görünmesi üzerine 'ortak kanal' teorisini ortaya atmıştır. 'ortak kanal' teorisine göre; pankreas ve safra kanalını beraber tıkayan taş varlığında safra salgısı regülgite olmakta ve pankreas ekzokrin salgısındaki enzimler otoaktivasyona uğramaktadır. Bu durum, inflamasyon sürecine zemin oluşturmaktadır (29).

Safra kesesi taşları, tüm akut pankreatit vakalarının %45-70'inin nedenidir. Buna rağmen, kolelithiazis tanılı hastaların yalnızca %3-7'sinde akut pankreatit kliniği izlenmiştir (30,31).

İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki her safra taşı obstrüksiyonu akut pankreatit yapmamaktadır. Safra yolu obstrüksiyonunun her zaman akut pankreatite neden olmaması beraberinde başka hipotezlerin oluşmasına neden olmuştur. Acosta ve Ledesma tarafından ortaya atılan hipoteze göre; akut pankreatit tanılı hastaların dışkılarında çoğunlukla safra taşlarına rastlanılmıştır. Safra taşı düşüren vakaların papillalarında geçici bir tıkanma meydana gelmekte ve bu tıkanma aktif sindirim enzimlerinin geri kaçmasına neden olmaktadır. Oluşan bu mekanizma akut pnkreatit gelişiminde rol oynamaktadır(32,33). Akut pankreatit tanısı konulmuş hastalar ile yapılan bir klinik çalışmada vakaların %88'inde atak sonrası ilk 10 gün içinde dışkıda safra taşı görülmüştür. Bu tespit, safra taşları ile akut panreatit ilişkisini kuvvetlendirmiştir (33).

Obstrüksiyon teorileri ne kadar anlamlı olsa da tek başlarına yeterli değildir. Pankreas kanalının obstrüksiyonu pankreasın ekzokrin salgılarının devamıyla birlikte basıncın artması akut pankreatit olguları için önemli bulunmuştur. Kanal basıncının artması, pankreas yapılarında rüptüre sebep olmakta ve ekzokrin salgı pankreas dokusuna sızmaktadır. Sonucunda, salgılanan bikarbonat, kanal pH'ını normal aralıkta tutamaz ve proteazlar aktif hale gelir. Oluşan bu döngünün sonucu, akut pankreatit kliniğidir (34).

Mekanik obstrüksiyon teorilerine ek olarak hücresel düzeyde teoriler de ortaya atılmıştır. Kabul gören en yaygın hücresel teori, Ster ve Saluja tarafından ortaya atılan eş yerleşim teorisidir. Bu teoriye göre; normal pankreas fizyolojisinde lizozomal hidrolazlar ve inaktif sindirim enzimleri, lizozomlar içinde birbirlerinden ayrılmış halde bulunurlar. Bu

şekilde tripsinojen pankreas dokusuna zarar vermeden aktive olabilir. Obstrüksiyon sonucu, pankreas kanalındaki basınç artışıyla beraber hücresel düzeyde bozulma meydana gelir. Sindirim enzimleri ve hidolazlar arasındaki bariyer ortadan kalkar ve tripsinojen aktif tripsine dönüşür. Sindirim enzimlerinin aktifleştiği bir döngüyü başlatmış olur. Sonucunda pankreasın otosindirimi ve akut pankreatit gelişir (35).

Alkol

Safra taşlarından sonra akut pankreatitin en sık ikinci nedeni alkolizmdir. Akut pankreatit hastalarının %25-35'inden sorumludur. Kronik alkolizmi olan vakaların %10'u akut pankreatit atağı geçirmektedir (36,37). Kronik alkolik pankreatitin oluşması için ortalama 5 yıldan uzun süre günde 100 gr'dan fazla alkol alınmalıdır (38).

Alkole bağlı akut pankreatite yönelik birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar;

-Protein tıkaçı

-Oddisfinkterinde spazm

-Proteaz aktivasyonu

-Kolesistokinin salgı artışına bağlı pankreatik ekzokrin salgısının aşırı uyarılması (39).

Alkol kullanımıyla beraber en çok bilinen akut pankreatit etiyojisi sigara içimidir. Alkolik akut panreatit vakalarının %90'ı sigara da kullanmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin de etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (39,40).

Tümörler

40 yaş üzeri, alkol kullanmayan tekrarlayan akut pankreatit vakalarında tümörler akla gelmektedir. Ampulla tümörleri, pankreatikaduodenokarsinomlar, intraduktal papiller müsinöz neoplazm, primer tümör metastazları, nöroendokrin tümörler başlıca sebeplerdir (41,42).

Enfeksiyonlar ve Parazitler

Akut pankreatitin birçok bakteriyel, viral, paraziter ve fungal enfeksiyonlara ilişkisi saptanmıştır. Enfeksiyöz nedenlere bağlı olduğu düşünülüp akut pankreatit tanısı konmuş hastaların yalnızca %70'inde spesifik bir enfektif ajana rastlanmıştır. Hastane yatışı olup HIV seropozitifliği olan 939 hastanın %4.7'sinde akut pankreatit gelişmiştir. Enfektif kaynaklı akut pankreatit hastalarının tedavisinde alta yatan enfeksiyöz ajana yönelik tedavinin yeri yoktur. Bu nedenle etiyoloji araştırılırken enfeksiyöz ajanlara yönelik tarama önerilmez.

Viral nedenler: coxsackievirus, hepatit B, sitomegalovirus, kabakulak, HIV, herpes simpleks, varicella-zoster

Bakteriyel nedenler: legionella, salmonella, mikoplazma, leptospira

Fungal nedenler: aspergillus

Paraziter nedenler: ascaris, toxoplasma, cryptosporidium (43,44).

Toksinler ve İlaçlar

Akrep zehri, metil alkol, organofosfat içeren ilaçlar akut pankreatite neden olabilen toksinlerden bazılarıdır. Alkol kullanımıyla beraber sigara kullanımı varsa etiyolojide yer alır(45).

Akut pankreatit etiyolojisinde 120'den fazla ilaç bulunmaktadır. Hipersensitivite ve immünolojik reaksiyonlara bağlı akut pankreatit kliniği görülebilir. Doz bağımlı değildir ve ilaç kullanımından 4-8 hafta sonra ortaya çıkar. İlacın tekrarlanması ile saatler ya da günler içinde tekrar pankreatit gelişebilir. Hipersensitivite ya da immünolojik reaksiyon yolu ile akut pankreatit kliniği oluşturan ilaçlar; aminosalisilatlar, tetrasiklin, azatiyopürin, 6-merkaptopürin, metronidazoldür. Toksik metabolit birikmesiyle pankreatite sebep olan ilaçlar; pentamidin, valproat, didanozindir. Bu ilaçların oluşturduğu pankreatit kliniği ilaç kullanımından birkaç ay sonra beklenir. Hipertrigliseridemi yaparak akut pankreatite neden olan ilaçlar; tamoksifen, tiazidler, isotretinoindir. Aşırı doz alımı sonucu akut pankreatit kliniği oluşturan ilaçlar; eritromisin, asetaminofendir (46).

Akut pankreatit ile kesin ilişkili ilaçlar: aminosalisilatlar, L-asparaginaz, östrojen, furosemid, azatiyopürin, didanozin.

Akut pankreatit ile olası ilişkiler: klortalidon, etakrinik asit, siklosporin.

Akut pankreatit ile ilişkisi zayıf ilaçlar: asetaminofen, sisplatin, amiodaron, karbamezapin, kontrast maddeler, sulfonamid, ergotamin, valproik asit, tiazidler, rifampin, steroidler, metronidazol, statinler, danazol, kolestramin (47).

Hipertrigliseridemi

Akut pankreatit vakalarının %2-5'inden sorumludur. Serum trigliserid seviyesinin 1000 mg/dl'den fazla olması akut pankreatit zemini oluşturabilir. Pankreasın lipaz etkisi ile serbest yağ asitlerinin artması, pankreas dokusuna zarar verir, asiner hücreleri ve kapiller endoteli hasarlar. Sonucunda akut pankreatit gelişebilir (48).

Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen akut pankreatit tablosunun diğer etiyolojilere bağlı gelişen pankreatitlerden farkı, serum amilaz düzeylerindeki artış belirgin değildir. Sebebi, lipemik serumun serum amilaz düzeyini dilue etmesi olarak açıklanmaktadır (49).

Hiperkalsemi

Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit sıklığı çok düşüktür. Mekanizma, pankreas kanalında kalsiyum birikimi ve pankreas parankim hücrelerindeki tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive olması şeklinde açıklanmaktadır (50,51).

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Sonrası

ERCP sonrası en sık komplikasyon akut pankreatittir ve sıklığı %2-7 arındadır. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi işlemi sonrası akut pankreatit oluşturan birden fazla mekanizma vardır. Akut pankreatit gelişme riski hem hastaya hem de yapılan işleme bağlıdır. Hastayla ilişkili faktörler; kadın cinsiyet, genç yaş, Oddi sfinkter disfonksiyonu, hastanın daha önce yapılan ERCP sonrası geçirilmiş pankreatit öyküsü olmasıdır. İşlem ile ilgili komplikasyonlar; iğne uçlu ile ön kesi, zor kanülizasyon, pankreatik ductusa fazla ve sık kontrast madde verilmesi, pankreatik sfinkterotomi yapılmasıdır (52).

Vasküleriskemik

Pankreas, inferior ve süperior pankreatikoduodenal arterden beslenir. Bu nedenle pankreasta iskemi gelişme ihtimali düşüktür. Bazı durumlarda iskemik akut pankreatit

gelişebilir. Bunlar; hiperkoagulabilite, intraoperatif hipotansiyon, sistemik anjiyografi sonrası, vasküitler(Poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematozus) (53).

Diğer Nedenler

Renaltransplant sonrası, annuler pankreas, pankreas divisium, oddi sfinkter disfonksiyonu, herediter nedenler, abdominal travmalar, otoimmün pankreatit, ağır yanıklar, postoperatif durumlar, gebeliğe bağlı, anoreksia nevrosa.

Genetik Risk

Tripsinojeni kodlayan PRSS1 geninde meydana gelen mutasyon, otozomal geçişli ailesel, fonksiyon artışıyla mekanize akut pankreatit nedenidir. CFTR ve SPINK1 gen mutasyonları da diğer genetik risklerdir. Bilinen bir sebebe bağlanamadan tekrar eden pankreatit atakları geçirenler ya da genç vakalarda genetik sebepler akla gelmelidir (30).

TANI

Akut pankreatit tanısı fizik muayene, öykü, klinik bulgular, görüntüleme ve laboratuvar ile konur.

Klinik Bulgular

Klinik hafif ve ya şiddetli olabilir. Hafif tabloda organ hasarı minimum olup tam iyileşme görülür. Şiddetli vakalarda pankreas dokusunda nekroz gelişebilir, organ yetmezliği, lokal ve sistemik komplikasyonlara kadar ilerleyebilen bir tablo ile karşılaşılabilir. En önemli semptom karın ağrısı, kusma ve bulantıdır. Ağrı genellikle yemek sonrası ve ya alkol alımı sonrası başlar. 15-60 dk içinde maksimum seviyeye ulaşır. Karın ağrısının lokalizasyonu sıklıkla epigastrik bölgededir. Her iki hipokondriyuma yayılabilir, sol omuza vurabilir veya kuşak tarzında üst batını çevreleyebilir. Hastalar pozisyonel daha az ağrı hissettikleri için cenin pozisyonunda yatarlar. Hafif pankreatit hastaları 1-3 günde iyileşir. Karın ağrısının daha uzun sürmesi atağın şiddeti hakkında bilgilendirir. Vakaların ortalama %90'ında bulantı kusma eşlik eder. Karın ağrısı kusma ile geçmez (57,58). Ateş yüksekliği şiddetli pankreatit olgularında karşımıza çıkabilir. Hastalığın erken dönemlerinde enfeksiyon ya da ateş bulgusu

olmayabilir. İlk haftadan sonra başlayan ateş lokal ya da sistemik komplikasyon gelişmiş olabileceğini gösterir (59,60).

Fizik muayene bulguları: yapılan batın muayenesinde yaygın hassasiyet ve distansiyon vardır. Karın ağrısı şiddetli olmasına rağmen muayene bulgularının siliği olması bize akut pankreatiti düşündürür. Akut pankreatit vakalarının ufak bir kısmında Cullen belirtisi (periumbilikal bölgede), GreyTurner belirtisi (lomber boşluklarda) ekimotik lekelenmeler olabilir. Bu semptomlar nonspesifiktir. Retroperitoneal kanamaya işaret eder (61). Nadir izlenen bulgular: yağ nekrozuna bağlı pannikülit ve subkutan nodüller, pnömoni, hipokalsemiye bağlı tetani, özellikle solda plevral effüzyondur.

Laboratuvar Testleri

Akut pankreatit tanısındaki üç ana kriterden biri amilaz ve lipaz yüksekliğidir. Amilaz ve lipaz yüksekliğinin yanında hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede birçok laboratuvar testi vardır (62).

Amilaz, pankreas asiner hücrelerden salınır. Semptomlar başlamadan birkaç saat önce salınmaya başlanır. 3-5 gün içinde normal değerine geri döner. Akut pankreatit vakalarının %19unda normal düzeyde olabilir. Amilaz düzeyinin geç dönemde tekrar yükselmesi veya normalde dönmesinin gecikmesi apse ve ya psödokist düşündürür. Akut apandisit, tükürük bezi hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, akut kolesistit, sindirim sistemi hastalıklarının birçoğunda ve bazı jinekolojik hastalıklarda amilaz yükselebilir (63,64).

Lipaz, aynı amilaz gibi asiner hücrelerden salgılanır. Yarı ömrü amilaza göre daha uzundur. Bu nedenle geç başvuran akut pankreatit hastalarında tanısal değeri daha yüksektir. Alkolik pankreatit vakalarında duyarlılığı amilaza nazaran daha yüksektir. Yapılan çeşitli çalışmalarda akut pankreatitlerin %95-100'ünde yüksek saptanmıştır. Bazı kılavuzlar akut pankreatit tanısında tek başına yeterli olabileceğini söylemektedir. Geçerli olan görüş ise lipaz ve amilaz düzeylerinin beraber yüksekliğidir. Amilaz gibi lipaz da pankreas harici birçok hastalıkta yüksek çıkabilmektedir (65,66).

Akut pankreatitte vücut üçüncü boşluklarına sıvı kaybı görülmektedir. Sonucunda ise hematokrit(Hct) düzeylerinde ve hemokonsantrasyonda artışa neden olur. İlk başvuruda

hematokrit düzeyi $>44\%$ ve ilk 24 saatte gerilememesi, nekrotizan pankreatit ve organ yetmezliğinin en iyi iki göstergesidir (67).

C-reaktif protein(CRP), serum inflamasyon göstergelerinden biridir. Bir akut faz reaktanıdır. İlk 48 saatte >15 mg/dl'den fazla olması şiddetli akut pankreatiti hafif akut pankreatitten ayırır. Pozitif prediktif değeri, APACHE-II (akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi) skoruna benzer bulunmuştur. Dezavantajları, erken yükselmemesi, 72 saate kadar yükselme görülebilmesidir. Dezavantajına rağmen ilk 48 saatte akut pankreatitin şiddetini belirlemede güvenilir ve ucuz bir parametredir ve bu nedenle tercih edilmektedir (67,68).

Hematokrit ve üre düzeyleri intravasküler volümün göstergeleridir. Dolayısıyla sıvı replasman takibinde kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada BUN(kan üre nitrojen) düzeyi 20 mg/dl'den fazla olması mortalitenin arttığını göstermiştir. İlk 48 saatte bakılan kreatinin düzeyinin yüksek olması, pankreatik nekroz göstergesidir. Yapılan başka bir çalışmada, ilk 48 saatte kreatinin >1.8 mg/dl olması pankreatik nekroz varlığını desteklemiştir ve pozitif prediktif değeri 93% çıkmıştır (69,70).

Akut pankreatit olgularında sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak lökositoz görülebilir. ALT(alanin aminotransferaz) ve AST(aspartat aminotransferaz) düzeyleri alkolik pankreatitte hafifçe artar, biliyer patolojilerde daha belirgin artış gösterir. 150 IU/L üzeri ALT daha çok biliyer kökenli patolojileri düşündürür. Yapılan bir çalışmada akut taşlı pankreatit vakalarında 150 IU/L üzeri ALT düzeyinin pozitif prediktif değeri 95% 'tir (71).

Eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/saatten büyük ise (ilk başvurudan itibaren 36. saatte) şiddetli pankreatit için anlamlıdır. Avantajları, ucuz, basit ve kolay ulaşılabilir olmasıdır. Dezavantajları ise cinsiyete, yaşa, hematokrit düzeyine göre değişiklik göstermesidir (72).

Hiperglisemi, erken dönemde görülür ve prognostik değeri olan bir laboratuvar bulgusudur. Göreceli insülin yetmezliği, hiperglisemi nedeni olarak gösterilmiştir. Alkalen fosfataz, bilirubin, gama glutamil transferaz düzeyleri, biliyer kökenli akut pankreatitlerde daha belirgin olmak üzere tüm pankreatitlerde gözlenebilir (73).

Hasta takibinde arter kan gazı analizi ve parmak ucu saturasyon takibi de kullanılmaktadır. 92% 'nin altında oksijen saturasyonu ve ya 60 mmHg'nin altında parsiyel

oksijen basıncı saptanması halinde %44 oranında şiddetli akut pankreatit olgusu tespit edilmiştir(74).

Prokalsitonin, idrar tripsinojen aktivasyon peptidi, pancreatic-associated protein, polimorfonükleer elastaz, prokarboxipeptidaz-B, serum-tripsinojen-2, fosfolipaz A-2, substance P, serum amiloid protein-A, interlökin 1-6-8, tümör nekroz faktör alfa, platelet aktivasyon faktörü gibi birçok parametrenin pankreatit tanısındaki rolü hala araştırılmaktadır (75).

Radyolojik Görüntülemeler

Direkt batin ve akciğer grafileri: hafif ödemli akut pankreatitlerde grafide belirgin bir bulgu görülmez. Şiddetli vakalarda en sık bulgu pankreasa komşuluk eden bağırsak ansında dilatasyondur(sentinelloop belirtisi). İnflamasyon bölgesine komşu kolon segmentindeki spazma bağlı olarak; gaz içeren transverse kolon veya sağ kolonda ani kesilme görülebilir (cutoffsign). Kliniğe göre yaygın ileus tablosu görülebilir. Nadir de olsa safra taşları ve pankreas kalsifikasyonu görülebilir. Posterior-anterior akciğer grafisinde, sol diyaframda yükseklik, sol ya da bilateralplevraleffüzyon ya da atelektazi izlenebilir (76).

Ultrasonografi(USG): Batin USG, safra yollarını ve safra taşlarını incelemede en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Safra taşlarını ve safra yollarını görüntülemede sensitivite neredeyse %100'dür. Yapılan çalışmalar, akut pankreatit vakalarında meydana gelen görüntüleme bulgularını %33-90 oranında tespit edebildiğini göstermiştir. Genişlemiş pankreas, ödematöz görünüm, pankreas çevresi sıvı kolleksiyonu, psödokistler usg ile görüntülenebilir. USG'nin dezavantajı, kolon ansının arkasında yerleşimli olduğu için gaz nedeniyle her zaman görüntülenememesidir. Endoskopik USG, bilgisayarlı tomografi ve batin USG ile saptanamayan çok küçük taşların bile görüntülenmesinde başarılıdır. Minimal invaziv bir girişim olması, radyasyon maruziyetinin olmaması, güvenli bir girişim olması avantajlarıyken az merkezde uygulanıyor olması dezavantajlarıdır (77,78).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tanı ve akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde en etkili görüntüleme yöntemidir. Tanı koyarken, klinik açıdan şiddetli düşündüğümüz vakalarda, 72 saat tedavi sonrası hızlı düzelmeyen ve komplikasyon geliştiği düşünülen vakalarda çekilmelidir. Bilgisayarlı tomografi ile normal pankreas, peripankreatik

inflamasyon, pankreatik ödem, psödokist, apse formasyonları, pankreatik ve peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreasın anatomik anomalileri görüntülenebilir. Gelişen komplikasyonların erken teşhis ve tedavisi için en güvenilir görüntüleme aracıdır (79,80,81).

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG): Bilgisayarlı tomografiye alternatif, evreleme ve tanıda başarılı, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografiye göre avantajları; apse, sıvı koleksiyonu, hemoraji, nekroz, psödokist ayırımlarını daha iyi yapması, daha az nefrotoksisite riski, MRCP’de safra ve panreas kanallarının daha net görüntülenebilmesidir. Radyasyon olmadığı için gereklilik halinde çekimler daha sık tekrarlanabilir. Gebelerde, böbrek hastalarında ve iyot içeren kontrast maddeye allerji durumlarında tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda BT ile kıyaslandığında başarı oranları eşit ya da MR daha yüksek çıkmıştır (79).

Endoskopik Retrograd Kolanjio-pankreatikografi(ERCP): İdiyopatik pankreatit olgularında etioloji tespitinde faydalıdır. ERCP ile ampuller tümör, duktal darlık gibi patolojiler tespit edilebilir. Erken dönemde çok faydalıdır ve bu hastalarda yapılan sfinkterotomi, rekürrens riskini azalttığı kanıtlanmıştır (82,83).

2.4.Akut Pankreatit Şiddetinin Değerlendirilmesi

Akut pankreatit hastalarının mortalite ve morbiditelerini hesaplamak, yoğun bakım ihtiyaçlarına karar vermek, uygulanacak tedaviyi belirlemek amacıyla çeşitli skrolama sistemleri geliştirilmiştir.

Ranson Kriterleri

Ranson kriterleri morbidite ve mortaliteyi belirlemede en sık kullanılan skrolama yöntemlerinden biridir. Ranson ve arkadaşları tarafından 1976 yılında akut pankreatitin şiddetini tespit etmek amacıyla hematolojik, biyokimyasal ve çoklu klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi şeklinde oluşturulan bir skrolama sistemidir. Toplam 11 parametreden oluşur. 5 parametre hastanın ilk başvuru sırasında, diğer 6 parametre ilk başvurudan 48 saat sonra bakılır. Yıllar içinde 11 parametre 10’a düşürülerek biliyer pankreatit için modifiye edilmiştir. Ranson kriterlerinin her birine bir puan verilir. Puan

arttıkça mortalite artar, prognoz kötüleşir. Toplam puan üçten az ise hafif pankreatit olarak değerlendirilir. Mortalite %1-2'dir. Majör komplikasyon oranı %3-7'dir. Üç ya da daha fazla puan alan hastalar şiddetli pankreatit olarak tanımlanır. Mortalite oranları %62'ye kadar çıkabilmektedir. Akut pankreatit şiddetini belirlemede faydalı bir yöntemdir ancak; fazla kriter içermesi, tam değerlendirme için 48 saat gerekmesi, interstisyel pankreatit, nekrotizan pankreatit, akut ödematöz pankreatit ayırımlarının yapılamaması dezavantajlarıdır (84,85).

Tablo 2.4.1.Ranson Kriterleri

Başvuru anında

Non-biliyer pankreatit

Yaş>55

WBC>16000/mm³

Glukoz>200 mg/dl

AST>250 IU/L

LDH>350 IU/L

Biliyerpankreatit

Yaş>70

WBC>18000/mm³

Glukoz>220 mg/dl

AST>250 IU/L

LDH>400 IU/L

48. saatte

Non-biliyer pankreatit

Hematokritte düşme> %10

Baz açığı> 4 meq/l

Sıvı replasmanı>6L

BUN artışı >5 mg/dL

Kalsiyum<8 mg/dL

PaO₂ <60 mmHg

Biliyerpankreatit

Hematokrittedüşme >%10

Baz açığı >5 meq/L

Sıvı replasmanı>4L

BUN artışı >2 mg/dL

Kalsiyum <8 mg/dL

APACHE-II Skorlaması

Akut pankreatit hastalarında mortalite riskini ve yoğun bakım yatış ihtimalini öngörmede kullanılan bir skorlamadır. Skorlamarektal ateş, yaş, ortalama arter basıncı, kalp hızı, serum sodyum, arteriyalpH, PaO₂, serum potasyum, hematokrit, serum kreatinin, GKS, beyaz hücre sayısı gibi parametreler içerir. İlk başvuruda APACHE-II skorunun 7 den büyük olması %76 özgüllük, %65 duyarlılık olduğunu göstermiştir. APACHE-II skorlaması yalnızca ilk başvuruda kullanılmaz. Hastanede yatış süresince tekrarlanabilir. Dezavantajları, kompleks olması ve akut pankreatit için özgün olmamasıdır (86,87).

Tablo 2.4.2.APACHE-II Skorlama Sistemi

APACHE-II SkorlamaSistemi(88)

PUANLAMA	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal Ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama Kan Basıncı	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum Hızı/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
FiO ₂ >0.5	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
FiO ₂ <0.5	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69	-	5.5-5.9	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum NA	>180	160-179	155-59	150-54	130-49	-	120-29	111-19	<110
Kreatinin	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HCO ₃	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

IMRIE Kriterleri

Imrie kriterleri Ranson kriterlerinin modifiye şeklidir. Skorlam ilk başvurudan 48 saat sonra hesaplanır ve her bir kriter bir puan alır. Üç puanın altı mortalite %3, üç puan ve üzeri

olması kötü prognoz belirtisidir(89). Kriterler: yaş>55, WBC>15000, LDH>600U/L, glukoz>180 mg/dl, PaO2<60, albümin<3.2 gr/dl, ca<8 mg/dl, üre>45 mg/dl'dir.

Imrie skarlama sistemi;

Şiddetli akut pankreatit duyarlılık %71, özgüllük %78

Pankreatik nekroz duyarlılık %64.7, özgüllük %63.6

Organ yetmezliği duyarlılık %76, özgüllük %74.5

Mortalite duyarlılık %100 özgüllük %58.7'dir.

Dezavantajları; 48 saat sonra yapılıyor olması ve vakaların %30unu kaçırmış olmasıdır (90,91).

BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis)

2000-2001 yılları arasında Wu ve meslektaşları tarafından geliştirilmiştir. Kolay uygulanabilen, ucuz, akut pankreatitin şiddetini belirlemede etkili bir skarlama sistemidir. Gerekli olan parametreler: laboratuvar testleri, klinik bulgular, akciğer grafisidir. Skarlama 24. saatin sonunda yapılır ve her bir kriter bir puan alır. Sıfır puan alan vakalarda mortalite %1den azdır. Beş puan alan hastalarda mortalite %22lere kadar artar. Dezavantajı, geçici organ yetmezliğini ayırt edememesidir (92,93).

Tablo 2.4.3.BISAP Kriterleri(94).

- 1.Kan Ure Azot>25 MG/DL
- 2.Mental durum değişikliği(GKS<15)
- 3.Yaş<60
- 4.Plevral efüzyon varlığı
- 5.İki veya daha Fazla SIRS Kriterleri Varlığı

BT Şiddet İndeksi (BALTHAZAR Skoru)

Balthazar tarafından bilgisayarlı tomografide görüntülenen pankreas dokusunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. BT’de nekroz, inflamasyon, sıvı koleksiyonu bulunmasına göre sınıflandırılır. Toplam puan 10’dur ve 6 üzeri puan alınması ciddi hastalık olduğunu gösterir. %30 üzeri nekroz varlığı mortalite ile yakından ilişkil olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.4.4.Balthazar Skorlama Sistemi

Balthazar Skoru

Grade		Bulgular
Puan		
A	Normal pankreas-normal boyut- keskin sınır-düz kontur- homojen kontrast tutulumu	0
B	Pankreasın diffuzveya fokal büyümesi, peripankreatik zeminde kontur düzensizliği	1
C	Pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	2
D	İntrapankreatik ya da peripankreatik sıvı koleksiyonu	3
E	İki ya da daha fazla alanda gaz ve ya sıvı birikimi	4

Kontrastlı BT’de Nekroz Varlığı (nekroz oranı)

0	0
<33	2
33-50	4
>50	6

2.5.Akut Pankreatit Sınıflaması

İlk uluslararası pankreatit sınıflaması 1963 yılında yapılmıştır. Aktif olarak kullanılan sınıflama sistemi Atlanta sınıflama sistemidir. 1993 yılında yapılan Atlanta sempozyumu sonrasında yürürlüğe girmiştir. İlk başta hafif ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır ancak 2013'te modifiye edilerek kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal komplikasyonlar olarak ara bir sınıf tanımlanmıştır.

Modifiye Atlanta sınıflama sistemi;

1.Doku nekrozu olmadan, pankreas parankim ve pankreas çevresi dokuların akut inflamasyonu ile seyreden intersitiyel ödematöz pankreatit.

2.Pankreas parankim ve / veya peripankreatik nekroz ile seyreden nekrotizan akut pankreatit.

Akut pankreatitin şiddetine göre sınıflama;

1.Lokal ya da sistemik komplikasyonlar olmadan ve organ yetmezliği olmadan seyreden hafif akut pankreatit.

2.Geçici (48 saatte düzelen) ya da kalıcı (>48 saat) organ yetmezliği gelişmeden lokal ya da sistemik komplikasyonlar ile seyreden orta şiddetli pankreatit.

3.Kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli pankreatit.

APACHE-II skorum sisteminden 8 ya da daha yüksek puan alması ve Ranson skorum sisteminden 3 ya da daha yüksek skor alması şiddetli akut pankreatit göstergesi olarak kabul edilmiştir (95,96).

2.6.Akut Pankreatitte Görülebilecek Komplikasyonlar

Lokal ve sistemik olmak üzere iki kategoride incelenebilir.

Lokal Komplikasyonlar

Pankreas Psödokistleri: En sık görülen lokal komplikasyondur. Pankreatit tanısı almış vakaların %2-10 civarında pseudokist görülmüştür. Klinik tablo, akut pankreatit tanısı konulduktan sonra devam eden künt karın ağrısı ve ileus (97). İlk iki haftada görülme sıklığı azdır. Psödokist tanısında serum amilaz düzeyi önemli bir parametredir. Akut pankreatit tablosu gerilemesine rağmen düşmeyen ve 10 günden uzun yüksek kalan serum amilaz düzeyi ve ya düşüp tekrar yükselen serum amilaz düzeyi psödokist düşündürmelidir. Kistler altı haftaya kadar gerileyebilir. Bazı çalışmalar spontan gerilemenin 3 aya kadar sürebileceğini savunmaktadır. Psödokist 5 cm'den küçük ise ERCP yöntemiyle pankreas kanalı ile ilişkisine bakılabilir. Eğer ilişki varsa tedavi genellikle cerrahidir. İlişki bulunamazsa takip edilir. Takiplerinde spontan gerilemeyen ve 5 cm'den büyük kistlerde drenaj yapılmalıdır. Cerrahi düşünülen hastalarda kist duvar olgunluğunun sağlanması için en az altı hafta beklenmelidir (98,99).

Pankreatik Apseler: Pankreas nekroz dokusunun ve pankreas psödokistlerinin enfekte olması ile oluşur. Klinik; karın ağrısı, ateş yüksekliği, lökositoz, batında ele gelen kitle, crp yüksekliğidir. Kesin tanı apse drenajı ile elde edilen içerikten gönderilen kültürde üreme görülmesi ve radyolojik görünütlemeye apse formasyonu ile konur. Tedavi cerrahi ya da drenajdır. Aps tanısı konmuş hastalara acilen antibiyotik başlanmalıdır.

Pankreatik nekroz: Pankreas parankiminde ve çevre yağlı dokuda ölü dokuların bulunması nekroz göstergesidir (100). Tanıda BT altın standarttır. Yapılan çalışmalar 7-10 gün steril seyrettiği yönündedir. Nekroz tanısı konulan akut pankreatit vakaları enfeksiyon açısından da değerlendirilmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ilk tercihtir. Nekroz sterilse takip önerilir. Pankreatik nekrozu takiben hastada multi organ yetmezliği gelişmesi ve klinik tabloda düzelme olmaması halinde cerrahi debridman önerilir (101).

Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankratite bağlı birçok sistemik komplikasyon görülebilir. Bu komplikasyonları erken farkedebilmek ve etkin bir tedavi uygulamak hastalığın seyrinde etkili olacaktır.

En önemli sistemik komplikasyonlarından biri ARDS(akut respiratuvar distress sendromu)'dir. Akut pankreatit mortalitesinin 1/3'ünden sorumludur. Akut pankreatit tanısı ile takip edilen vakalarda asemptomatik vakalar da dahil olmak üzere 2/3'ü farklı düzeylerde hipoksik bulunmuştur. Arter kan gazında parsiyel oksijen basıncının 60 mmHg'nın altında olması şiddetli solunum yetmezliğinin bir göstergesidir ve akut pankreatit tanılı hastaların %45'inde saptanmıştır. Posterior-anterior akciğer grafisi erken dönemde bulgu vermeyebilir. ARDS, alveolar-kapiller membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulması anlamına gelir. Interlökin-8 alveolar makrofajlardan salgılanır ve solunum yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. IL-8 alveolar-kapiller membranın bozulmasına neden olur. ARDS gelişiminde bir başka etiyoloji ise fosfolipaz-A ve DİK(disemine intravasküler koagulopati)'in sebep olduğu alveolar membran hasarıdır (101,103).

En sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar hipovolemi ve hipotansiyondur. Akut pankreatit vakalarında bradikinin salınımı artar. Bradikinin artışı vasküler geçirgenliği artırır. Prostaglandin seviyelerinin yükselmesi ile de vazodilatasyon gelişir. Bunun sonucunda üçüncü boşluğa kaçan sıvı sonucunda hipovolemi meydana gelir. Hipovolemi tedavisi yeterli sıvı replasmanıdır. Bu nedenle ki akut pankreatit olgularında sıvı resüstasyonunun tedavide yeri önemlidir. Perikardit, aritmiler, perikardiyalefüzyon, QT-T değişiklikleri, ritm bozuklukları diğer kardiyovasküler sistemik komplikasyonlardan bazılarıdır. Akut miyokard enfarktüsü, akut pankreatit ile benzer kliniğe sahip olduğundan akılda bulundurulmalıdır (102,103).

Akut pankreatit hastalarının bir kısmında safra yolları tıkanıklığına bağlı olarak sarılık gelişebilir. Sarılığın bir diğer nedeni de DİK tablosuna ve intraabdominal hemorajiye bağlı hemolizdir. Akut pankreatit hastalarında görülen bir başka komplikasyon ise kolesistittir. Hepatic, portal ve splenik ven trombozuna bağlı portal hipertansiyon gelişebilir. Gastrointestinal sistem kaynaklı komplikasyonlardan biri ileustur. İleus tablosunun ciddiyeti akut pankreatit atağının ciddiyeti ile ilişkilidir. Hafif akut pankreatit olgularında gelişen ileus tablosu 2-3 günde gerilerken, şiddetli akut pankreatit olgularında bu süre uzayabilir. Psödokist, apse, intramural hematoma yarattığı baskı ileusa neden olabilir. Önemli bir GIS komplikasyonu ise üst gastrointestinal kanamadır. Hastaların %2'sinde görülebilir ve mortalite üzerine ciddi etkileri vardır.

Hipovolemiye bağlı olarak oligüri, anüri ile seyreden renal komplikasyonlar izlenebilir. Akut pankreatit hastalarında görülen hipoksi, hipovolemi, sepsis, DİK, endotoksemi gibi

durumlar renal tübüler ve kortikal nekroza yol açarak böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ek olarak enflame pankreasta salgılanan PAF(trombosit aktive edici faktör) vazokonstrüksiyon etkisi nedeniyle renal kan akımını azaltır ve renal hasara neden olur. Akut böbrek yetmezliği akut pankreatit hastalarında önemli bir sistemik komplikasyondur ve nadir görülür.

Multiple organ failure(MOF), akut pankreatit olgularında %20 civarında görülen sistemik bir komplikasyondur. Multi organ yetmezliği etiyolojisinde ya , pankreatit dışı hastalıklar, lokal komplikasyonlar ve sistemik enfeksiyonlar rol oynar. Özellikle endotoksinler ve sistemik enfeksiyonlar rol almaktadır (102,103).

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Tedavinin amacı, konservatif tedavidir. Yapılan  alı malar erken hidrasyon tedavisinin etkili olduğunu göstermiştir. Akut pankreatit kliniğinde kusma, üçüncü boşluklara sıvı kaybı, oral alımın bozulması dehidrasyon zemini yaratır. Etkili sıvı replasmanının nekroz gibi komplikasyonları engellediği g r lm  tir. Hematokrit ve üre düzeylerinin d     etkili sıvı res sitasyonunu gösterir. Bazı çalışmalarda sıvı desteğinin faydaları yanında morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle sıvı replasmanı yapılırken hastanın altta yatan kronik kalp yetmezliği ve renal fonksiyon bozuklukları gibi hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. 250-500 ml/saat ilk 12-24 saatte kristaloid infuzyonu agresif hidrasyon olarak tanımlanır (104,105).

Oral alımın kesilmesi, sıvı tedavisi, analjezi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi olguların çoğunda yeterlidir. Opioidler, oddisfinkterinde spazm yapabilir. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır. Tekrarlayan kusmaları olan hastalarda nazogastrik sonda önerilir. Bulantı ve kusması olmayan, karın ağrısı olmayan hastalar biran önce beslenmeye ba lanmalıdır. Bol sıvı ve az yağlı gıdalar şeklinde olmalıdır. Yapılan çalışmalarda erken beslenmeye ba layan hastaların hastane yatış süreleri, mortalite, morbiditelerinin azaldığı gösterilmiştir. Nazogastrik tüp ile enteral beslenme güvenli bulunmuştur. Parenteral beslenmenin enfektif komplikasyonları arttırdığı gözlemlenmiştir (104,106).

Tedavide rutin antibiyotik kullanımının yeri yoktur. Örn; steril nekrozda kullanılmaz. Apse ya da enfekte nekroz varlığında bilgisayarlı tomografi eşliğinde aspirasyonla kültürler alınarak ampirik tedavi başlanabilir. Metronidazol, kinolon, karbapenemlerin nekrotik dokuya geçerek morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Pankreas dışı enfeksiyonlar varlığında da uygun antibiyotikler başlanmalıdır.

Sistemik komplikasyonlar gelişirse hastanın transfüzyon, solunum desteği, diyaliz gibi destek tedavisi bulunan merkezde takibi uygun olacaktır.

Cerrahi Tedavi

Şiddetli akut pankreatitte cerrahi tedavinin iki amacı vardır: pankreas sağısını drene etmek ve nekrotik dokuyu temizlemek. Enfekte nekroz ve apse varlığında mümkün olduğunca en az girişimsel işlem uygulanmalıdır.

Safra taşı varlığında tedavi: biliyer pankreatit olgularında laporoskopik veya açık kolesistektomi önerilir. Kolesistektomi yapılan kadar safra yolları drenajı için eşlik eden kolanjit varlığında önerilen ilk 24 saatte, yoksa 48-72 saat sonra ERCP yapılmalıdır (104).

2.7.Hematolojik Parametreler

Nötrofil/lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil, lenfosit ve beyaz küre parametreleri sistemik inflamasyon göstergeleridir. Birçok inflamasyon ile seyreden hastalığın patogenezinde rol oynar. NLO, nötrofil değerinin lenfosit değerine oranı ile elde edilir. Yapılan birçok çalışmada inflamasyonun iyi bir göstergesi olmuştur (107,108). Nötrofil artışı akut inflamasyonu gösterir. Lenfosit düşüşü ise fizyolojik stresi gösterir. Nötrofil/lenfosit bu iki etkiyi beraber gösteren birparametre olarak kabul edilir (109). Nötrofiller, akut pankreatit olgularında inflamatuvar durum varlığında artış gösterir, lenfositler ise şiddetli sepsis varlığında düşer. Yapılan bazı çalışmalar NLO artışının, stres ile beraber salgılanan kortizola bağlı olarak lenfosit düzeyinin düşmesi ile ilişkisini göstermiştir (110). Yapılan çalışmalarda diabetes mellitus, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, tiroid bozuklukları, hepatik ve renal bozukluklar, sistemik ve lokal enfeksiyonlar, malignite, hipertansiyon gibi hastalıklarda inflamatuvar bir gösterge olarak NLO yükselmiştir. Başka çalışmalar ise bize NLO'nın intelökin-6, tümör nekroz faktör alfa gibi sistemik

inflamatuvar göstergesi sitokinlerle ilişkisi olduğunu kanıtlamıştır (111). NLO'nun referans aralığı kesin olmamakla birlikte 1.5-2 arasında kabul edilmektedir (112). NLO ve akut pankreatit ilişkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. 1639 akut pankreatit tanısı almış hasta ile yapılan bir çalışmada ranson kriterleri ve NLO karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ve NLO'nın akut pankreatit tanısında kullanılabilir bir parametre olduğu gösterilmiştir (113). 974 akut pankreatit tanılı hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise morbidite ve mortaliteyi gösteren bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir (114).

3.GEREÇ-YÖNTEM:

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servise 01.01.2016-01.06.2020 tarihleri arasında başvuran ve biliyer ve nonbiliyer akut pankreatit tanısı ile dahiliye ve genel cerrahi kliniklerine yatışı yapılan hastaların medikal kayıtlarının retrospektif olarak taranmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Toplanan hasta dataları incelenerek akut pankreatit (AP) tanısı şu 3 kriterden en az ikisinin pozitif olmasıyla doğrulandı: karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvuru, serum amilaz ve lipaz düzeylerinin normal değerinin en az 3 katına çıkması ve ultrasonografi ve/veya tomografi görüntülemesinde AP ile uyumlu karakteristik bulguların olması (62,65,66). Acil servise başvuran ve bu kriterler ile uyumlu olarak AP tanısı alan hastaların; yaş, cinsiyet, akut pankreatit etiyolojileri, hematolojik-biyokimyasal parametreleri, mortalite ve mortalite zamanları hastane HIS sisteminden tarandı. Hastaların ilk başvuru ve 48.saatteki biyokimya ve hemogram parameteleri kaydedildi. Bu parametrelerden lökosit, nötrofil, glukoz, AST, ALT, lenfosit, LDH, hematokrit, BUN, PaO₂, HCO₃ ve kalsiyum düzeyleri değerlendirildi. İlk başvuru sırasında ve yatışları süresince yapılan radyolojik görüntülemeler doğrultusunda (batın usg, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ayakta direkt batın grafisi) bilier ve non-bilier olarak sınıflandırıldı. Görüntülemelerde safra kesesi ya da safra kanallarında taş veya çamur tespit edilen hastalar ve ALT düzeyleri normalden 3 kat artmış hastalar biliyer akut pankreatit kabul edildi. Bu kriterleri karşılamayanlar ise akut nonbiliyer pankreatit kabul edildi (141,142,143).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ilk başvuru ve 48. Saat nötrofil-lenfosit oranları (NLO) ile Ranson puanları hesaplandı. Hastaların klinik sonuçları taburculuk ve eksitus

olarak not edildi. Eksitus olan hastaların akut pankreatit tanısından ne kadar süre sonra eksitus oldukları hesaplandı. Çalışma grubu bilier akut pankreatit ve nonbilier akut pankreatit olarak iki gruba ayrılıp NLO ve Ranson skorlama sisteminin mortaliteyi öngörebilirliği karşılaştırıldı.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1. Verilerine ulaşılamayan ya da eksik verisi bulunan akut pankreatit tanılı hastalar
2. Gebeler
3. Kronik pankreatit tanısıyla takip edilen hastalar
4. Hematolojik hastalık ya da malignite tanısı olan hastalar
5. Hematolojik parametreleri etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. 01.01.2016-01.06.2020 tarihleri arasında akut pankreatit tanısı alan 18 yaş ve üstü hastalar
2. Akut pankreatit dışında herhangi bir enfeksiyon ya da enflamatuvar hastalığın olmaması

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare test kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde ShapiroWilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun puanlarının parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Mortaliteyi belirlemede hastaları Ranson puanı ve başvuru anındaki NLR değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC(Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve sonuçlar Eğri Altında Kalan Alan

(AUC), kesim(cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ile sunulmuştur. Ranson puanı ile diğer değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

Çalışmamızda SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servise başvuran ve yapılan tetkikler sonrası genel cerrahi ve dahiliye kliniklerinde yatırılarak takip edilen 318 akut pankreatit tanısı almış hastaların verileri analiz edildi. Dışlanma kriterleri barındıran 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 314 hastanın yaş ortalaması $58,7 \pm 17,5$ yıl (min:17; maks:98) olarak hesaplanmıştır. Tablo 5.1'te çalışma grubundaki hastaların genel özellikleri sunulmuştur. Hastaların %46,8'i (n=147) erkek ve %53,2'si (n=167) kadındır. Erkek hastaların yaş ortalaması $56,5 \pm 15,9$ yıl (min:19; maks:91) ve kadın hastaların yaş ortalaması $60,7 \pm 18,5$ yıl (min:17; maks:98) olarak bulunmuştur. 164 hasta (%52,2) biliyer ve 150 hasta (%46,8) non-biliyerdir. Hastaların medyan Ranson puanı 2 (min:0, maks:8) olarak bulunurken 247 hastada (%78,7) hafif akut pankreatit ve 67 hastada (%21,3) şiddetli akut pankreatit gözlenmiştir. 176 hastanın (%56,1) Ranson mortalite yüzdesi %1-2, 100 hastanın (%35) %15, 25 hastanın (%8) %40 ve 3 hastanın (%1) %100 bulunmuştur. Hastaların başvuru anındaki medyan NLO değerleri 5,19 (min:0,64; maks:53,47) ve 48 saat medyan NLO değerleri 3,1 (min:0,58; maks:45,87) olarak hesaplanmıştır. 30 hasta (%9,6) ex olmuştur. Exitus olan hastaların mortalite zamanları; 7 hastanın (%23,3) <1 ay, 4 hastanın (%13,3) 1-6 ay ve 19 hastanın (%63,4) >6 aydır.

Tablo 5.1-Hastaların genel özellikleri

	n:314
Yaş	$58,7 \pm 17,5 (17-98)$
Erkek	$56,5 \pm 15,9 (19-91)$
Kadın	$60,7 \pm 18,5 (17-98)$
Cinsiyet	
Erkek	147(46,8)
Kadın	167(53,2)
Biliyer/Non-Biliyer	
Non-Biliyer	150(47,8)
Biliyer	164(52,2)
	2(0-8)

Ranson puanı	
Hafif A. Pankreatit (0-3p)	247(78,7)
Şiddetli A. Pankreatit (4-11p)	67(21,3)
Ranson mortalite	
%1-2	176(56,1)
%15	110(35)
%40	25(8)
%100	3(1)
Başlangıç NLO	5,19(0,64-53,47)
48.saat NLO	3,1(0,58-45,87)
Mortalite	30(9,6)
Mortalite zamanı	
<1 ay	7(23,3)
1-6 ay	4(13,3)
>6 ay	19(63,4)

Bulgular ort±SS (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur.

Hastaların mortalite durumuna göre genel özellikleri Tablo 5.2’de karşılaştırılmıştır. Exitus olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksek gözlenmiştir ($p<0,001$). Mortaliteye göre hastaların cinsiyet dağılımları($p=0,713$), Biliyer/Non-Biliyer görülme oranları ($p=0,521$) ve 48.saat NLO değerleri($p=0,076$) açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Exitus olan hastaların Ranson puanları olmayanlara göre daha yüksek gözlenirken($p=0,001$) şiddetli akut pankreatit olan hasta yüzdesinin exitus olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür($p=0,009$). Exitus olmayan hastalarda Ranson mortalite yüzdesi %1-2 arasında olma oranı daha yüksek iken, exitus olan hastalarda Ranson mortalite yüzdesi %100 olma oranı daha yüksektir($p=0,004$). Exitus olan hastaların başvuru anındaki NLO değerleri olmayan hastalara göre istatistiki olarak daha yüksek gözlenmiştir($p=0,049$).

Tablo 5.2-Mortaliteye göre hasta özellikleri

	Yok (n:284)	Var (n:30)	p
Yaş	57,2±17(17-98)	73,3±14,8(38-98)	<0,001
Cinsiyet			
Erkek	132(46,5)	15(50)	0,713
Kadın	152(53,5)	15(50)	
Biliyer/Non-Biliyer			
Non-Biliyer	134(47,2)	16(53,3)	0,521
Biliyer	150(52,8)	14(46,7)	
Ranson puanı	2(0-7)	3(1-8)	0,001
Hafif A. Pankreatit (0-3p)	229(80,6)	18(60)	0,009

Şiddetli A. Pankreatit (4-11p)	55(19,4)	12(40)	
Ranson mortalite			
%1-2	165(58,1) ^a	11(36,7) ^b	0,004
%15	95(33,5) ^a	15(50) ^a	
%40	23(8) ^a	2(6,7) ^a	
%100	1(0,4) ^a	2(6,7) ^b	
Başlangıç NLO	5,07(0,64-53,47)	6,29(1,41-39,97)	0,049
48.saat NLO	2,94(0,58-45,87)	3,9(1-14,18)	0,076

Bulgular ort±SS (min-maks), medyan (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

Tablo 5.3'te hastaların mortalite zamanlarına göre Ranson puanları, ranson mortalite yüzdeleri ve NLO değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, mortalite zamanına göre Ranson puanı(p=0,248), Ranson mortalite yüzdeleri(p=0,378), başvuru anındaki NLO(p=0,582) ve 48.saatte ölçülen NLO değerleri(p=0,415) açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Mortalite zamanı >6 ay olan hastalarda hafif A. Pankreatit görülme yüzdesi daha yüksek gözlenirse de bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır(p=0,099).

Tablo 5.3-Mortalite zamanına göre hastaların Ranson puanı ve NLO değerlerinin karşılaştırılması

	<1 ay (n:7)	1-6 ay (n:4)	>6 ay (n:19)	p
Ranson puanı	4(2-8)	4(3-4)	3(1-7)	0,248
Hafif A. Pankreatit (0-3p)	3(42,9)	1(25)	14(73,7)	0,099
Şiddetli A. Pankreatit (4-11p)	4(57,1)	3(75)	5(26,3)	
Ranson mortalite				
%1-2	3(42,9)	0(0)	8(42,1)	0,378
%15	2(28,6)	4(100)	9(47,4)	
%40	1(14,3)	0(0)	1(5,3)	
%100	1(14,3)	0(0)	1(5,3)	
Başlangıç NLO	8,33(4,5-16,84)	5,32(4,69-5,8)	6,83(1,41-39,97)	0,582
48.saat NLO	9,68(2,67-14,18)	3,42(3,03-3,81)	3,98(1-11,87)	0,415

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test.

Hafif ve şiddetli akut pankreatit olan hastaların genel özellikleri Tablo 5.4'te verilmiştir. Şiddetli akut pankreatit hastalarının yaş ortalaması hafif akut pankreatit hastalarına göre istatistiki olarak daha yüksektir (p<0,001). Pankreatiti gruplarına göre cinsiyet dağılımları (p=0,120) ve Biliyer/Non-Biliyer görülme oranları (p=0,098) açısından

istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Şiddetli akut pankreatit hastalarının Ranson puanları hafif akut pankreatit hastalarına göre istatistiki olarak daha yüksektir($p<0,001$). Hafif akut pankreatit hastalarında Ranson mortalite yüzdesi %1-2 aralığında olma oranı daha yüksek iken şiddetli akut pankreatit hastalarında %15, %40 ve %100 olma oranları daha yüksek belirlenmiştir($p<0,001$). Şiddetli akut pankreatit hastalarının başvuru anındaki NLO ve 48.saatte ölçülen NLO değerleri hafif akut pankreatit hastalarına göre istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur($p<0,001$).

Tablo 5.4-Hastaların Ranson puanına göre genel özellikleri

	Hafif A. Pankreatit (n:247)	Şiddetli A. Pankreatit (n:67)	p
Yaş	56±17,1(17-98)	68,8±14,7(31-93)	<0,001
Cinsiyet			
Erkek	110(44,5)	37(55,2)	0,120
Kadın	137(55,5)	30(44,8)	
Biliyer/Non-Biliyer			
Non-Biliyer	112(45,3)	38(56,7)	0,098
Biliyer	135(54,7)	29(43,3)	
Ranson puanı	2(0-3)	4(4-8)	<0,001
Ranson mortalite			
%1-2	176(71,3) ^a	0(0) ^b	<0,001
%15	71(28,7) ^a	39(58,2) ^b	
%40	0(0) ^a	25(37,3) ^b	
%100	0(0) ^a	3(4,5) ^b	
Başlangıç NLO	4,22(0,64-39,97)	8,94(1,2-53,47)	<0,001
48.saat NLO	2,78(0,58-16,47)	6,13(1,01-45,87)	<0,001

Bulgular ort±SS (min-maks), medyan (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

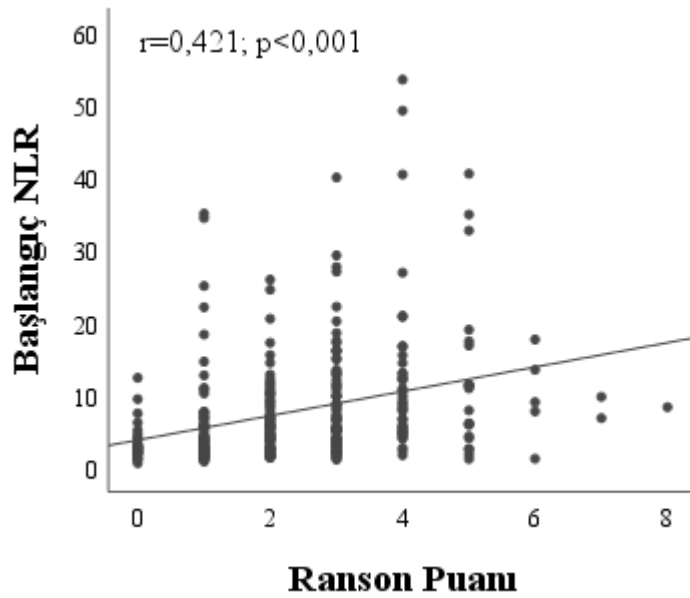
Tablo 5.5'te hastaların Ranson puanı ile yaş, NLO değerleri ve mortalite zamanı arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre hastaların Ranson puanı ile yaş($r=0,484$; $p<0,001$) ve başvuru anındaki NLO değerleri($r=0,421$; $p<0,001$; Şekil 1) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede ve 48.saate NLO değerleri($r=0,334$; $p<0,001$; Şekil 2) ile pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Hastaların Ranson puanı ile mortalite zamanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir($p=0,160$).

Tablo 5.5-Hastaların Ranson puanı ile yaş, NLO değerleri ve mortalite zamanı arasındaki korelasyon

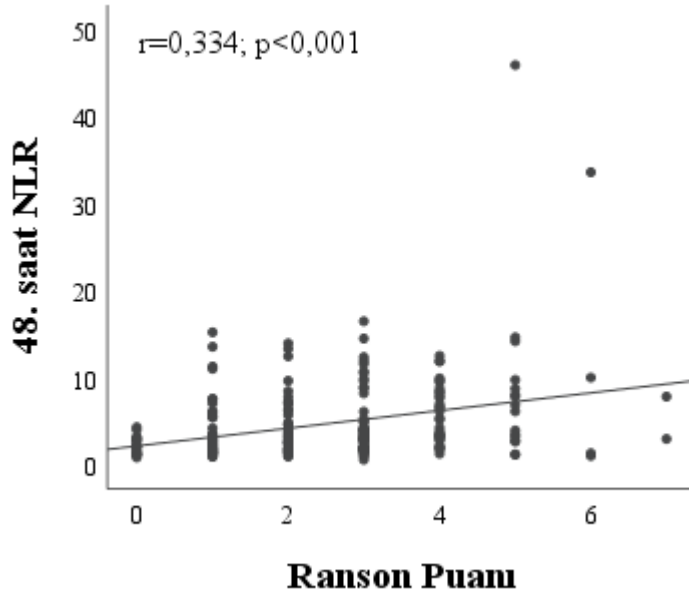
	R	P
Yaş	0,484	<0,001
BaşlangıçNLO	0,421	<0,001
48.saat NLO	0,334	<0,001
Mortalite zamanı	-0,263	0,160

Spearman korelasyon testi.

Şekil 1-Hastaların Ranson puanı ile başlangıç NLO değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 2-Hastaların Ranson puanı ile 48.saat NLO değerleri arasındaki korelasyon

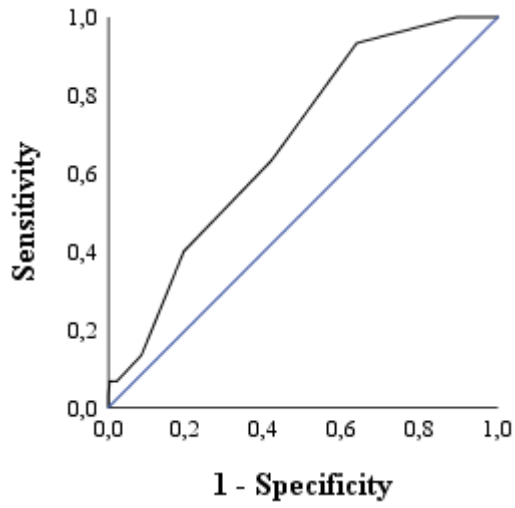


Tablo 5.6’da mortaliteyi belirlemede Ranson puanı, başlangıç NLO ve Ranson $\geq$ 2+ NLO $\geq$ 4,445 için ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonuçları verildi. Analiz bulgularına göre, optimal Ranson puanı $\geq$ 2, eğri altında kalan alan (AUC) 0,678 (%95GA=0,591-0,766; p=0,001), duyarlılık %93,3 ve seçicilik %36,3 olarak hesaplanmıştır (Şekil 3). Başvuru anındaki NLO için AUC 0,609(%95GA=0,525-0,697; p=0,048) olarak belirlenirken, optimal değer $\geq$ 4,445 için duyarlılık %83,3 ve seçicilik %47,2 olarak bulunmuştur (Şekil 4). Ranson puanı $\geq$ 2 ve NLO $\geq$ 4,445 olma durumuna göre AUC 0,689 (%95GA=0,596-0,781; p=0,048), duyarlılık %80 ve seçicilik %57,7 olarak belirlenmiştir (Şekil 5).

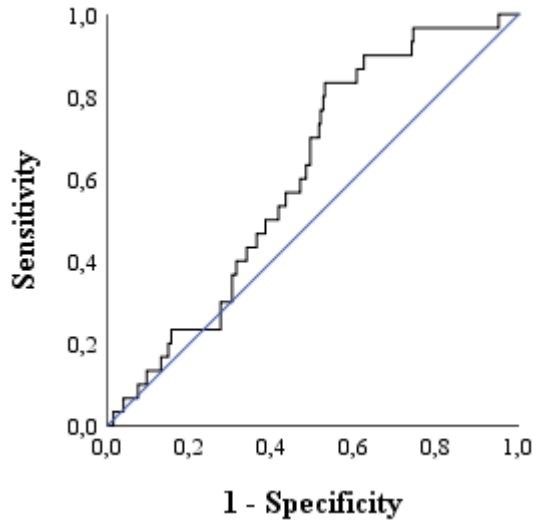
Tablo 5.6-Mortaliteyi belirlemede Ranson puanı, başlangıç NLO ve Ranson $\geq$ 2+NLO $\geq$ 4,445 için ROC analizi sonuçları

	AUC(%95GA)	P	Cut-off	Duyarlılık	Seçicilik
Ranson puanı	0,678(0,591-0,766)	0,001	≥ 2	93,3	36,3
Başlangıç NLO	0,609(0,525-0,697)	0,048	$\geq 4,445$	83,3	47,2
Ranson $\geq$ 2+NLO $\geq$ 4,445	0,689(0,596-0,781)	0,001	-	80	57,7

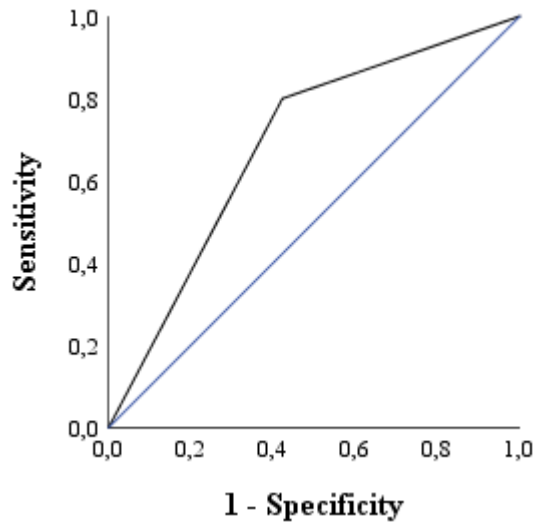
Şekil 3-Ranson puanı için ROC eğrisi



Şekil 4-Başlangıç NLO için ROC eğrisi



Şekil 5-Ranson+Başlangıç NLO için ROC eğrisi



6.TARTIŞMA

Akut pankreatit sık görülen, kendini sınırlayabilen, hafif seyirli klinik tablodan hayatı tehdit eden, multiple organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen, yüksek düzeylerde morbidite ve mortalite ile seyreden şiddetli klinik tablo oluşturabilen inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Akut pankreatit tanısının en hızlı şekilde konulması, şiddet düzeyinin en erken şekilde belirlenmesi, tedavinin en erken şekilde başlanması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Bu nedenle invaziv olmayan, ucuz, kolay parametrelerin tanı ve tedavide günlük kullanımı büyük önem taşımaktadır. Trombosit, CRP, trombosit-lenfosit oranı, MPV, WBC, nötrofil-lenfosit oranı gibi parametreler günümüzde bu amaçla kullanılmaktadırlar (10,12). Bu parametreler ucuz, kolay ulaşılabilir, hızlı çalışılabilir ve inflamasyon belirteci olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Akut pankreatit, serebrovasküler hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, malignite, pulmoner emboli, pnömoni, sistemik inflamatuvar hastalıklar, karaciğer ve renal fonksiyon bozuklukları gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (10,12). Biz de yaptığımız bu çalışmada akut pankreatit tanısı almış hastalarda hastalığın şiddetini ve mortalitesini belirlemede nötrofil-lenfosit oranının kullanılıp kullanılmayacağını inceledik.

Akut pankreatit insidansı birçok İskandinav ve Avrupa ülkelerinde artış göstermektedir. Bunun nedeni tanı koyma yöntemlerinin kolaylaşması ve artan alkol tüketimidir (115). Akut pankreatit insidansı 4.98-35/100000 olarak kabul edilir (116). Akut pankreatit etiyolojisine göre yaş aralığı değişkenlik göstermekle beraber en sık görülen yaş aralığı 30-60'tır. Biliyer pankreatit kadınlarda daha sık görülürken alkolik pankreatit erkeklerde daha sık görülmektedir (117). Yapılan çalışmalarda cinsiyet dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır. Siyah ırkta beyaz ırka kıyasla 3 kat fazla görülmüştür. Akut pankreatit tanısı almış olguların %80'i hafif klinik ile seyrederken, %20'si şiddetli seyir göstermiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda akut pankreatit, her sene 300000'den fazla hastanın hastaneye yatış sebebidir. Yatışı yapılan bu vakalardan ortalama 20000 kadarı ölmektedir (116).

Akut pankreatit patofizyolojisini incelediğimizde çeşitli nedenlerle pankreas içerisinde aktive olan enzimlerin pankreas dokusunda yıkıma neden olduğu gösterilmiştir. Pankreas dokusunda meydana gelen patolojik değişimler makrofaj, nötrofil ve lenfositlerden tümör

nekroz faktör, interlökin-6, interlökin-8 gibi sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Bu sitokinler inflamatuvar döngüyü aktive etmekte ve pankreatik inflamasyona neden olmaktadır (118).

Akut pankreatit etiyolojisi tanıda, tedavide ve komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Akut pankreatit etiyolojisine baktığımızda en sık sebep safra taşlarıdır. Akut pankreatit tanısı almış hastaların %34-40'ının nedeni safra taşlarıdır. Safra taşı bulunan vakalarda akut pankreatit görülenlerin oranı ise %3-7'dir. Safra taşı olan erkeklerin kadınlara göre pankreatit geçirme riski daha fazladır (119). Alkol tüketimi, en sık ikinci akut pankreatit nedenidir. Akut pankreatitin diğer sebepleri; hiperkalsemi, hiperlipidemi, cerrahi komplikasyonlar, travma, hepatit B, ERCP, mikoplazma, sitomegalovirus gibi bazı enfeksiyöz sebepler, bazı akrep ve yılan toksinleri, bazı ilaçlardır (120,121,122,123). Akut pankreatit etiyolojisi ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalardan Ayten R. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada idiyopatik nedenler(%26.4) ve biliyer nedenler(%64.3) ilk iki sıradadır (124). Tamer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 84 akut pankreatit vakasının %66'sı biliyer sebeplere bağlı iken %31 idiyopatik olarak bulunmuştur (128). Soylu ve ark. yaptığı çalışmada %10 hasta hiperlipidemi nedenli, %13.3 hasta alkol nedenli, %6.7 hiperkalsemi nedenli, %70 hasta idiyopatik olarak saptanmıştır (129). Avusturalyada akut pankreatit tanılı 930 vaka ile yapılan çalışmada akut pankreatit etiyolojisi incelendiğinde %22 alkol tüketimi, %40 safra taşı, %4 post-ERCP, %25.6 idiyopatik olarak tespit edilmiştir (130). Yaptığımız çalışmada ise 164 hasta (%52,2) biliyer ve 150 hasta (%46,8) non-biliyerdir. Çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da ilk sırayı biliyer nedenler almaktadır.

Literatür tarandığında Kara ve arkadaşlarının akut pankreatit tanılı olgular ile yapmış oldukları çalışmada kadın hasta %64, erkek hasta %36 ve ortalama yaş 59 ± 18 bulunmuştur (125). Girgin ve ark. yaptığı çalışmada akut pankreatit tanılı olgularda kadın hasta oranı %59.4, erkek hasta oranı %40.6 ve ortalama yaş 58.2 yıldır (126). Frey ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları başka bir çalışmada ise kadın hasta oranı %54, erkek hasta oranı %46 ve ortalama yaş 55 yıl bulunmuştur (127). Yaptığımız çalışmada ise 314 hastanın yaş ortalaması 58.7 ± 17.5 , kadın hasta oranı %53.2, erkek hasta oranı %46.8'dir. Erkeklerin yaş ortalaması 56.5 ± 15.9 iken kadınların yaş ortalaması 60.7 ± 18.5 bulunmuştur. Çalışmamızda kadın hasta oranı erkek hasta oranına göre yüksek bulunmuştur.

Akut pankreatitte görülen mortalite oranları her geçen gün azalmaktadır. Akut pankreatit mortalite oranları %10 seviyelerinden %2-7 seviyelerine düşmüştür. Türkiye'de

yapılan 129 akut pankreatit tanılı bir çalışmada 6 hasta exitus olmuştur (124). Yine başka bir çalışmada ise 60 akut pankreatit hastası taranmış ve mortalite %3 tespit edilmiştir (129). Yaptığımız çalışmada ise 314 hastadan 30 hasta(%9.6) exitus olmuştur. Ex olan hastaların mortalite zamanları 7 hastanın(%23,3) <1 ay, 4 hastanın(%13,3) 1-6 ay ve 19 hastanın (%63,4) >6 aydır.

Akut pankreatit hastalarında erken dönemde tanı koyduracak, ucuz, kolay erişilebilen, invaziv olmayan bir parametre günümüzde rutinde kullanılmaya halen başlanılmamıştır. Yapılan birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda nötrofil-lenfosit oranının akut pankreatit tanı ve takibinde kullanılabilecek bir parametre olup olmadığı araştırılmaktadır.

Lenfositler, hastalığın başlangıcı ile birlikte stres gelişimini takiben artış gösterir ve inflamasyonun gelişmesiyle ilk 24 saatte düşüşe geçer, lenfopeni gelişir. Yapılan çalışmalar septik şok hastalarında lenfopeninin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (131). Nötrofiller ise tümör nekroz faktör, interlökin-6, interlökin-8 gibi bazı sitokinler aracılığı ile akut pankreatit hastalarında infalamasyonu tetikler ve yıkım oluştururlar. Pezzilli ve arkadaşlarının akut pankreatit olguları ile yaptıkları çalışmada birinci, üçüncü ve beşinci günlerde lenfopeni bildirilmiştir (132).

Nötrofil-lenfosit oranı, nötrofil düzeyinin lenfosit düzeyine bölünmesi ile bakılan bir parametredir. Bu oran bize inflamatuvar bir durumun boyutunu gösterebilir. Birçok hastalıkta NLO ile morbidite-mortalite ilişkisi ve infalamasyon süreci çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar arasında en fazla karşılaştırılan kanser hastalıkları olmakla beraber akut koroner sendrom, akut pankreatit, serebrovasküler hastalıklar, aterosklerotik hastalıklar, sistemik infalamtuvar hastalıklar gibi birçok hastalık grubunda inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır (133).

Lee ve arkadaşları akut kolesistit hastaları ile yaptıkları çalışmada NLO'nın akut kolesistit gelişimi ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir (134). Kahraman ve arkadaşları başlangıç NLO'nın akut apandisit tanısında ve basit-komplike akut apandisit ayırımında faydalı olduğunu göstermişlerdir (135). Lattanzi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut gelişen intraserebral kanamalarda NLO'nın erken prognozunu belirlemede etkili olduğunu göstermişlerdir (136).

Akut pankreatit ve NLO ilişkisini içeren çalışmalar incelendiğinde yurtiçi ve yurtdışı kaynaklı birçok çalışma vardır. Han ve arkadaşlarının 1639 akut pankreatit tanısı almış hasta ile yaptıkları çalışmada; NLO ile hastane yatış süreleri ve Ranson kriterleri karşılaştırılmış ve anlamlı bulunmuştur. Zhang ve arkadaşlarının 974 akut pankreatit tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada NLO yüksekliğinin yoğun bakım yatış süresi, kalıcı çoklu organ yetmezliği ve mortaliteyi gösteren bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Azab ve arkadaşları tarafından akut pankreatitli hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise NLO'nun hastane ve yoğun bakım yatışı gibi durumların tahmininde beyaz küreye (WBC) göre daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (137). Suppiah ve ark. tarafından akut pankreatit hastaları ile yapılan çalışmada ilk 3 gün NLO düzeylerine bakılmış ve NLO düzeyinin şiddetli akut pankreatitte hafif akut pankreatite göre daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (138). Kara ve arkadaşları tarafından 255 akut pankreatit tanısı almış hasta incelendiğinde NLO yüksekliği anlamlı bulunmuş fakat, biliyer ve nonbiliyer pankreatit arasında anlamlı fark bulunamamıştır (139). Gülen ve arkadaşlarının akut pankreatitli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise kontrastlı bilgisayarlı tomografinin akut pankreatit tanı ve prognoz tayininde en etkili görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir (140). Elde edilen veriler Balthazar skorlama sistemi ile karşılaştırılmıştır. Balthazar skorlama sistemi ile NLO arasında anlamlı fark saptanmamıştır (140).

NLO'nun inflamatuvar birçok hastalık ile yapılan çalışmalarında cut-off değeri $NLO > 5$ olarak kabul edilmiştir. Akut pankreatit hastaları baz alınarak yapılan başka bir çalışmada ise NLO cut-off değeri > 4.7 kabul edilmiştir. Yine bir çalışmada ise NLO cut-off değeri > 4.7 bulunmuş, en yüksek sensitivite %90.9, en düşük spesifite %22.5 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda NLO cut-off değeri > 4.445 olarak hesaplanmış, sensitivite %83.3, spesifite ise %47.2 olarak tespit edilmiştir. AP tanısı koyulan hastalarda Ranson ≥ 2 ve $NLO \geq 4,445$ olması birlikte değerlendirildiğinde sensitivite % 80 iken spesifite ise % 57.7'e yükselmektedir.

Yaptığımız çalışmada, çalışmaya katılan akut pankreatit hastalarının Ranson kriterleri ve başvuru ve 48.saat NLO anlamlı bulunmuştur. Hafif ve şiddetli akut pankreatit olguları kıyaslandığında NLO, şiddetli akut pankreatit hastalarında daha anlamlı bulunmuştur. Biliyer ve nonbiliyer akut pankreatit hastalarında NLO arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Suppiah ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olsun, Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olsun,

yaptığımız çalışma birçok çalışma ile korele seyretmektedir. Mevcut değerlendirmeler doğrultusunda NLO prognoz tayini için ucuz, kolay ve hızlı bir parametre olarak kabul edilebilir.

7.KISITLILIKLAR

Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif ve tek merkezli olmasıdır. Yapılan tüm çalışmalara rağmen akut pankreatit prognozunu ve mortalitesini öngörmeye hangi skorlama sistemi ya da laboratuvar parametresinin daha etkili olduğu netleşmemiştir. Bu nedenle daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalar akut pankreatit tanısı ve takibinde prognozu ve mortaliteyi öngörmeye klinisyene yol gösterici olacaktır.

8.SONUÇ

Akut pankreatit ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilen inflamatuvar süreçleri olan ciddi bir hastalıktır. Böylesine ciddi bir hastalığın tanısı ve prognozunun erken saptanması, hastanın internasyonu ve tedavisi için çok önemlidir. Bu nedenle ucuz, hızlı ve kolay ulaşılabilir, invaziv olmayan parametrelerin kullanılması son derece kritiktir. Çalışmamızda retrospektif olarak nötrofil-lenfosit oranının bu amaç doğrultusunda kullanılıp kullanılmayacağını inceledik. Çalışmaya katılan akut pankreatit hastalarımızın hastalık şiddetlerini ve mortalitelerini belirlemek için Ranson kriterlerini kullandık. Hastaların verilerine hastane data tabanından ulaştık. Çalışmaya genel cerrahi ve dahiliye kliniklerinde yatan 314 akut pankreatit hastasını dahil ettik. Hastaların başvuru ve 48. Saat NLO değerleri şiddetli akut pankreatit hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu. Mortalite açısından incelediğimizde ex olan 30 hastanın NLO, diğer hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ranson kriterleri ile hesaplanan mortalite oranları ile başvuru ve 48. Saat NLO arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hemogram parametreleri ile yapılan çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen inflamatuvar hastalıklarda anlamlı sonuçlar elde edilse de çalışmalar hala yetersizdir ve daha geniş kapsamlı ve daha fazla prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda zaman içinde nötrofil-lenfosit oranı gibi hematolojik parametreler günümüz kullanılan skorlama sistemlerine eklenebilir hale gelecektir.

9.KAYNAKLAR

- 1.Xu ZS, Zhang FP, Zhang Y, et al. Prognostic role of thepre-treatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(58):99003-99012. Published 2017 Sep 14. doi:10.18632/oncotarget.20871
- 2.Senel T, Ates I, Demir BF, et al. The diagnostic and prognostic value of platelet indices in gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med*. 2019;37(4):657-663. doi:10.1016/j.ajem.2018.07.008
- 3.Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, et al. Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2001;7(4):476-481. doi:10.3748/wjg.v7.i4.476
- 4.Yeo CJ, Cameron J, Acute Pancreatitis. "Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, Philadelphia, Saunders Company" 1991s 19-36.
5. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10-24. doi:10.1007/s00534-005-1047-3.
6. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(7):975-979. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01813.x
7. Warshaw AL. Pancreatic necrosis: to debride or not to debride-that is the question. *Ann Surg*. 2000;232(5):627-629. doi:10.1097/00000658-200011000-00002
8. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603-613. doi:10.1148/radiol.2233010680
- 9.Vege SS, Withcomb DC. [http://www.uptodate.com/contents/predicting-theseverity-of-acute-pancreatitis?source=see link#H4](http://www.uptodate.com/contents/predicting-theseverity-of-acute-pancreatitis?source=see_link#H4).
10. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(3):R89. Published 2012 May 18. doi:10.1186/cc11351

11. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(4):R194. Published 2011 Aug 11. doi:10.1186/cc10355
12. Şenol K, Saylam B, Kocaay F, Tez M. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 2013;31(4):687-689. doi:10.1016/j.ajem.2012.12.015
13. Putz, R. and R. Pabts, Atlas der Anatomie des menschen/Sabotta. 1993, Munchen, Wien, Baltimore.
14. Pansky B. Anatomy of the pancreas. Emphasis on blood supply and lymphatic drainage. *Int J Pancreatol*. 1990;7(1-3):101-108.
15. Gunay H. Temel ve Sistematik Cerrahi. 2005;1:1351-1416.
16. Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L, Cerrahi Anatomi ve Teknik 2. Baskı. Nobel tıp Kitabevi, İstanbul. 2000:123-228.
17. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*. 2014;46(9):799-815. doi:10.1055/s-0034-1377875
18. MILLBOURN E. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Acta Anat (Basel)*. 1950;9(1-2):1-34. doi:10.1159/000140426
19. Hall JE, Guyton AC. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013; 881-1027 p.
20. Guyton AC, Squires BP. Physiology of the human body: saunders college pub; 1984; 773-87p.
21. Dedeli Ö, AÖ Ö. Akut pankreatit ve akut akciğer hasarı. Genel Tıp Dergisi. 2007; 17:59-66.
22. Sabiston D, Lyerly H. Textbook of surgery 16th ed. Philadelphia W B Saunders company. 2001; 961-9.
23. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x

24. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.002.
25. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis?. *Int J Pancreatol*. 2000;28(2):91-95. doi:10.1385/IJGC:28:2:091.
26. Mennezier D, Pons F, Arvers P, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(8-9 Pt 1):664-667. doi:10.1016/s0399-8320(07)91914-4.
27. Pankreatite, P.S.A., Akut pankreatite yaklaşım ve tedavi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepatobiliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 2002; (28)239-262.
28. Gimenez, T., Calvo, A., & Vicent, J. (2014). Etiology of acute pancreatitis, *Open Medicine*, 9(4), 530-542. doi: <https://doi.org/10.2478/s11536-013-0279-x>
29. Lerch MM, Weidenbach H, Hernandez CA, Preclik G, Adler G. Pancreatic outflow obstruction as the critical event for human gall stone induced pancreatitis. *Gut*. 1994;35(10):1501-1503. doi:10.1136/gut.35.10.1501
30. Opie EL, Meakins JC. DATA CONCERNING THE ETIOLOGY AND PATHOLOGY OF HEMORRHAGIC NECROSIS OF THE PANCREAS (ACUTE HEMORRHAGIC PANCREATITIS). *J Exp Med*. 1909;11(4):561-578. doi:10.1084/jem.11.4.561
31. Vivian E, Cler L, Conwell D, et al. Acute Pancreatitis Task Force on Quality: Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1322-1342. doi:10.14309/ajg.0000000000000264
32. Harvey, M.H., M.C. Cates, and H.A. Reber, Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am J Surg*, 1988; 155(1):49-56.
33. Goff JS. The human sphincter of Oddi. Physiology and pathophysiology. *Arch Intern Med*. 1988; 148(12):2673-2677.

34. Matej R, Housa D, Olejár T. Acute pancreatitis: proteinase-activated receptor-2 as Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Physiol Res*. 2006; 55(5):467-474.
35. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2006;12(46):7421-7427. doi:10.3748/wjg.v12.i46.7421
36. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(3):272-275. doi:10.1097/00004836-200403000-00014
37. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):224-231. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8698203
38. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):649-656. doi:10.1001/archinte.168.6.649
39. Yadav D, Papachristou GI, Whitcomb DC. Alcohol-associated pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):219-vii. doi:10.1016/j.gtc.2007.03.005
40. Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am J Epidemiol*. 1982;116(3):407-414. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113425.
41. Petrou A, Bramis K, Williams T, Papalambros A, Mantonakis E, Felekouras E. Acute recurrent pancreatitis: a possible clinical manifestation of ampullary cancer. *JOP*. 2011; 12(6):593-597. Published 2011 Nov 9.
42. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas*. 1987;2(1):117-119. doi:10.1097/00006676-198701000-00018
43. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-371. doi:10.1097/00006676-199611000-00005
44. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med*. 1999;107(1):78-84. doi:10.1016/s0002-9343(99)00169-2

45. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015; 15(1):45-51.
46. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648-644. doi:10.1016/j.cgh.2006.11.023.
47. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-2044. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.065
48. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):162-164. doi:10.1001/2013.jamainternmed.477
49. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(12):2134-2139.
50. Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci*. 1994;308(3):173-176. doi:10.1097/00000441-199409000-00010.
51. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association?. *JAMA*. 1980; 243(3):246-247.
52. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*. 2008;92(4):889-x. doi:10.1016/j.mcna.2008.04.013.
53. Hackert T, Hartwig W, Fritz S, Schneider L, Strobel O, Werner J. Ischemic acute pancreatitis: clinical features of 11 patients and review of the literature. *Am J Surg*. 2009;197(4):450-454. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.04.011.
54. Seymour I, Schwartz G, Tomshere S., Pankreas. Principles of surgery. Singapore: McGraw-Hill Book Co; 1999;1467-99.
55. Biliar T, Anderson D, Hunter J, Brunnicardi F, Dunn D, Pollock RE, Schwartz's principles of surgery: McGraw-Hill Professional; 2004; 1489-99.
56. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol*. 2000;190(2):117-125. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K

57. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
58. Taşkın B., Nazlı O., Çökmez A. ve ark. Olgularının değerlendirilmesi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 1995; 3:235.
59. Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(7):1024-1030. doi:10.1016/j.biocel.2005.12.001
60. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet*. 2003;361(9367):1447-1455. doi:10.1016/s0140-6736(03)13139-x
61. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1984; 159(4):343-347.
62. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol*. 2006;59(4):340-344. doi:10.1136/jcp.2002.002923
63. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg*. 1989;210(5):614-620. doi:10.1097/00000658-198911000-00008
64. Swensson EE, Maull KI. Clinical significance of elevated serum and urine amylase levels in patients with appendicitis. *Am J Surg*. 1981;142(6):667-670. doi:10.1016/0002-9610(81)90308-1
65. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(12):1138-1144. doi:10.4065/71.12.1138
66. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required?. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001471. Published 2012 Sep 21. doi:10.1136/bmjopen-2012-001471
67. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367-372. doi:10.1097/00006676-200005000-00005

68. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(2):122-130. doi:10.1097/00042737-199702000-00004
69. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):669-676. doi:10.1001/archinternmed.2011.126
70. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):164-170. doi:10.1038/ajg.2008.66
71. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(10):1863-1866.
72. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(8):1226-1230. doi:10.1097/MPA.0b013e3181deb33e.
73. Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, Drzewoski J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49(48):1707-1712.
74. Bracey, E., et al. Pulse oximetry in acute pancreatitis; independent predictor of severity. *Br J Surg*, 2003. 90(Suppl 1):126.
75. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(4):871-890. doi:10.1016/j.gtc.2004.07.004.
76. Imrie C, McKay C. Etiology, Pathogenesis and Diagnostic Assessment of Acute Pancreatitis. 2007; 691-700p.
77. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603-613. doi:10.1148/radiol.2233010680.
78. Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1991; 38(2):97-100.

79. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet*. 2000;355(9219):1955-1960. doi:10.1016/s0140-6736(00)02327-8.
80. Menger, M., Plusczyk, T. & Vollmar, B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hep Bil Pancr Surg* **8**, 187–194 (2001).
<https://doi.org/10.1007/s005340170015>.
81. B  chler M. Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy: Blackwell Publishing; 1999.
82. Fong Y, Blumgart LH, Surgery of the liver and biliary tract: WB Saunders; 2000.
83. Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med*. 1993;153(10):1185-1198. doi:10.1001/archinte.153.10.1185.
84. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 139(1):69-81.
85. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res*. 1977;22(2):79-91. doi:10.1016/0022-4804(77)90045-2.
86. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-597. doi:10.1097/00003246-198108000-00008.
87. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg*. 2002;137(6):730-736. doi:10.1001/archsurg.137.6.730.
88. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10):818-829.
89. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978;65(5):337-341. doi:10.1002/bjs.1800650514.

90. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*. 1985;2(8452):403-407. doi:10.1016/s0140-6736(85)92733-3.
91. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1993;166(3):262-269. doi:10.1016/s0002-9610(05)80970-5
92. Fukuda JK, Franzon O, Resende-Filho Fde O, Kruel NF, Ferri TA. Prognóstico dos casos de pancreatite aguda pelo escore de PANC 3 [Prognosis of acute pancreatitis by PANC 3 score]. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(2):133-135. doi:10.1590/s0102-67202013000200013.
93. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):946-886. doi:10.1016/j.cgh.2007.04.012.
94. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25(12):1340-1346. doi:10.1136/gut.25.12.1340.
95. Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T. Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis-analysis of a nation wide survey of acute pancreatitis in Japan. *Advances in Medicine and Biology* New York: Nova Science Publishers. 2013;147-60. doi: [10.3748/wjg.v19.i35.5798](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5798).
96. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(9):1400.
97. Easler J, Muddana V, Furlan A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):854-862. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.068.
98. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008;95(1):6-21. doi:10.1002/bjs.6010.

99. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas*. 2013;42(8):1251-1254. doi:10.1097/MPA.0b013e3182968ff5.
100. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg*. 2004;239(6):876-882. doi:10.1097/01.sla.0000128685.74686.1e.
101. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924-931. doi:10.1097/MPA.0b013e318287cd3d.
102. Göral V. Akut pnakreatit patogenezi. Gastroenteroloji ve Hepatoloji özel sayısı. 2005; 9(10):24-7.
103. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 1986;121(4):484-487. doi:10.1001/archsurg.1986.01400040122020.
104. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2014 Feb;109(2):302]. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-1416. doi:10.1038/ajg.2013.218.
105. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1272-1281. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.075.
106. Yi F, Ge L, Zhao J, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med*. 2012;51(6):523-530. doi:10.2169/internalmedicine.51.6685.
107. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):186-191. doi:10.1016/j.amjcard.2009.09.007.
108. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):532-536. doi:10.1016/j.amjcard.2003.11.013.

109. Jung J, Park SY, Park SJ, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2016;37(6):7149-7154. doi:10.1007/s13277-015-4596-3.
110. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1995;122(5):335-341. doi:10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00003.
111. Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):747-752. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.004.
112. Yeşildağ M, Keskin S, Güler İ, Keskin Z. Pulmoner embolide kan parametrelerinin mortalite ile ilişkisi. *Türkiye klinikleri MedSci.* 2013; 33(4).
113. Han C, Zeng J, Lin R, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):10704. Published 2017 Sep 6. doi:10.1038/s41598-017-10516-6.
114. Zhang Y, Wu W, Dong L, Yang C, Fan P, Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(37):e4746. doi:10.1097/MD.00000000000004746.
115. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S15-S39. doi:10.1046/j.1440-1746.17.s1.2.x.
116. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Satio YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA. 2007.
117. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6 Suppl):S226-S230. doi:10.1067/mge.2002.129022.

118. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998;175(1):76-83. doi:10.1016/s0002-9610(97)00240-7.
119. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(5):466-473. doi:10.1016/s0025-6196(12)65644-4.
120. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut.* 1999;45(2):311-316. doi:10.1136/gut.45.2.311.
121. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf.* 1996;14(6):406-423. doi:10.2165/00002018-199614060-00006.
122. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg.* 1991;78(10):1196-1202. doi:10.1002/bjs.1800781017.
123. Berg RA, Tarantino MD. Envenomation by the scorpion *Centruroides exilicauda* (C sculpturatus): severe and unusual manifestations. *Pediatrics.* 1991; 87(6):930-933.
124. Ayten R., Cetinkaya Z., Yenicerioğlu A. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 2007; 21:133-36.
125. Kara H, Dogru A, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Kafali ME, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in emergency department patients diagnosed with acute pancreatitis. *Cukurova Medical Journal.* 2016; 41(1):55-60.
126. Girgin S, Kolakan MS, Keleş C. Akut pankreatit Deneyimimiz: 401 vakanın analizi. *TURK HPB.* 2009; 5:61-4.
127. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 2006;33(4):336-344. doi:10.1097/01.mpa.0000236727.16370.99.
128. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, Nalbant A, Genç A, Demirci H, et al. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2011; 1(1):17-21.
129. Soylu H, Savaş Ö, Yilmazer T, Suher M. Akut pankreatitli hastaların etiyolojik ve prognostik değerlendirilmesi. *Dirim Tıp Gazetesi.* 2008; 83:124-28.

130. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;23(Pt A):68-74. doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.701.
131. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487-494. doi:10.1097/00024382-200212000-00001.
132. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Casadei Maldini M, Mancini R. Impaired lymphocyte proliferation in human acute pancreatitis. *Digestion*. 1997;58(5):431-436. doi:10.1159/000201479.
133. Gökhan S, Özhasenekler A, Mansur Durgun H, E Akıl, M. Üstündağ, M. Orak. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack, European Review for Medical and Pharmacological Sciences.
134. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2014;14:100. Published 2014 Nov 27. doi:10.1186/1471-2482-14-100.
135. Kahramanca S, Ozgehan G, Gökce El, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014; 20:19-22.
136. Lattanzi S, Silvestrini M. Response by Lattanzi and Silvestrini to Letter Regarding Article, "Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Outcome of Acute Intracerebral Hemorrhage". *Stroke*. 2016;47(8):e217. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014263.
137. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(4):445-452. doi:10.1159/000331494.
138. Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(4):675-681. doi:10.1007/s11605-012-2121-1.

139. Kaya H , Yüksel M . Acil Servise Başvuran Akut Biliyer Pankreatitli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının İncelenmesi. *Uludağ Tıp Derg.* 2020; 46(1): 43-46.
140. Gülen B, Sonmez E, Yaylaci S, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med.* 2015;6(1):29-33. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.005.
141. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
142. Xin L, He YX, Zhu XF, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(6):642-648. doi:10.1016/s1499-3872(14)60263-0.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER:

Adı Soyadı: Umut Gökhan Özder

Doğum Yeri ve Tarihi: Bakırköy/ 20.08.1990

Uyruk: T.C.

Medeni Durum: Bekar

İletişim Adresi: SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Telefon: 05066994526

EĞİTİM BİLGİLERİ:

Ulubatlı Hasan İlköğretim Okulu- ANKARA - 1997

Gazi Anadolu Lisesi- ANKARA - 2004

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi- İSTANBUL - 2008

Haydarpasa Numune EAH Acil Tıp Kliniği Uzmanlık Eğitimi - İSTANBUL - 2016

Mesleki Deneyim:

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis (2015-16)- Prestisyoner Hekim

Haydarpasa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği (2016-20)- Asistan Hekim

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	UMUT GÖKHAN ÖZDER 05066994526 gokhannnn_23@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Acil Tıp
Eğitim Kurumu:	T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Acil Tıp Kliniği
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	01.08.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	23.08.2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	DOÇ. DR. ŞAHİN ÇOLAK
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	DR. ÖGR. ÜYESİ MEHMET KOŞARGELİR 05333157942 csmkosargelir@gmail.com

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)

Acil servise başvuran akut pankreatit tanılı hastalarda Ranson kriterleri ile hesaplanan mortalite-morbidite oranının nötrofil-lenfosit oranı ile ilişkisinin değerlendirilmesi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Acil servise başvuran akut pankreatit tanısı almış hastalarda ranson kriterleri ile hesaplanan mortalite ve morbidite oranlarını nötrofil-lenfosit oranı ile destekleyebilir miyiz?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Ranson Kriterleri Akut Pankreatit ile gelen hastanın hastalığının şiddetini ve prognozunu sınıflamak için Ranson ve arkadaşları tarafından ortaya konmuş bir puanlama sistemidir. 40 Yılı aşkın süredir kullanılan Ranson Kriterleri yerine, kullanımı kolay ve doğru daha iyi bir skorum sistemi bulunamadığı için bu puanlama sistemi hala aktif olarak kullanılmaktadır. Acil servise başvuran akut pankreatit öntanılı hastalarda, mortaliteyi öngörmede ranson kriterlerine

alternatif olarak nötrofil- lenfosit oranının kullanılması ile anlamlı veriler elde edilmesi halinde acil tıp hekiminin mortalite öngörüsünü kolaylaştırması hedeflenmektedir.
3-Araştırma amacı (Objectives) Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), nötrofillerin periferik kandaki lenfositlere oranıdır. NLO özellikle rutin kan sayımı analizinde elde edilmektedir. Ucuz ve yaygın bir değerlendirme aracı olduğu için, sistemik bir inflamatuvar belirteç olarak çalışılmaktadır. YBÜ'de inflamatuvar bir belirteç olarak çalışılmıştır. Çalışmalar, NLO'nın kanser ve kardiyovasküler hastalıkların prognozunu etkili bir şekilde tahmin edebilen inflamatuvar bir gösterge olarak tanımlamıştır. Ayrıca acil hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, NLO'nın bakteriyemiye daha iyi öngördüğü, C-reaktif protein düzeyi, beyaz kan hücresi sayısı ve nötrofil sayısı gibi rutin parametrelerden daha iyi olduğu gösterilmiştir. Retrospektif yapacağımız bu çalışmada amacımız, acil servise başvuran akut pankreatit tanılı hastalarda ranson kriterlerine alternatif olarak nötrofil-lenfosit oranının hastalığın şiddeti ve mortalite hesaplanmasında etkin bir belirteç olup olmadığını ve etkinse prediktif değerini belirlemektir.
4-Hipotez (Hypothesis) NLO, akut pankreatit ile acil servise başvuran hastalarda hastalığın şiddeti ve mortalite oranını belirlemede etkin bir belirteç olabilir mi? Etkinse prediktif değeri nedir?
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Çalışmamız retrospektif olarak düzenlenecektir. Çalışma kriterlerine uyan hastaların arşiv verilerine ulaşılarak hemogramlarından NLO düzeyi ve ranson puanları hesaplanacaktır. Ayrıca veriler doğrultusunda ranson kriterleri üzerinden hastaların mortalite oranları hesaplanacaktır.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Acil Tıp Kliniği
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Acil servise başvuran akut pankreatit tanılı ve çalışmaya dahil edilen kriterleri karşılayan hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Araştırmanın birincil sonuç değişkeni; Acil servise akut pankreatit ile başvuran hastaların yaş ve laboratuvar değerlerinin ranson kriterleri doğrultusunda mortaliteyi öngörmeye kullanılabilişliğini göstermek. Araştırmanın ikincil sonuç değişkeni; acil servise akut pankreatit ile başvuran hastaların ranson kriterleri ile hesaplanan mortalite oranlarının nötrofil-lenfosit oranı ile korelasyonunu araştırmak.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Tez onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanacaktır. Çalışma için hazırladığımız forma, tek tek tüm dosyalar hastane otomasyon sistemi üzerinden bilgiler incelenerek kaydedilecektir. 2016-2020 tarihleri arasında başvurmuş, akut pankreatit tanısı almış hastaların tam kan, biyokimya, yaş, kan gazı verileri ranson kriterleri doğrultusunda değerlendirilerek hastalığın şiddeti ve mortalite oranlarının, nötrofil-lenfosit oranlarıyla anlamlı olup olmadığını araştırılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Örneklem büyüklüğü için G-powerversion 3.1.6 programı kullanılmıştır. Grup 1 ve grup 2 arasında orta düzeyde etki büyüklüğünün fark kabul edilmesi öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0.05 %95 powerda örneklem büyüklüğü için en az 310 hesaplanmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) İstatistiksel analizler SPSS 23 versiyonu kullanılarak yapılacaktır. Sürekli değişkenler kolmogorov-smirnov testi, değerler ortalama $\pm$ standart sapma, sürekli değişkenler wilcoxon işaretli sıra testi, ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılım göstermeyenlerde mannwhitney u, dağılım gösterenler grup karşılaştırmalarında T test kullanılacaktır. P değeri <0.05 anlamlı kabul edilecektir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu ve iyi klinik uygulama ilkelerine uygun yürütülecektir.
13- Anahtar kelimeler (Keywords)

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontROLSÜZ, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç

değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, bloodloss $\geq 500\text{mL}$ /bloodloss $< 500\text{mL}$); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MeSH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az üç, en fazla beş kelimeden oluşmalıdır.

SBÜ Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Şahin Çolak tarafından onaylanmıştır.