



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT CİDDİYETİNİ BELİRLEMEDE
OBEZİTE VE YAğLANMA PATERNİNİN
PROGNOSTİK ROLÜ

Dr. Meryem ASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT PANKREATİT CİDDİYETİNİ BELİRLEMEDE
OBEZİTE VE YAĞLANMA PATERİNİN
PROGNOSTİK ROLÜ**

Dr. Meryem ASLAN

Tez Danışmanları: Doç. Dr. İhsan ATEŞ

Uzm. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimi ile her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e

Katkılarından dolayı tez danışmanım Uzm. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER' e

Asistanlık eğitimime büyük katkısı bulunan, bilgi ve birikimini aktarmaktan çekinmeyen, tezimin hazırlanmasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Muhammed Fatih ACEHAN'a

Tez sürecimde beraber çalıştığım; Dr.Kamil ENLİ, Dr. Çiğdem Bengü CANDOĞAN, Dr. Selim DEMİR, Dr. Büşra DÜGEROĞLU, Dr. Şifa KOÇ ve Dr. Merve YALÇIN' a

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım Dr. Hüseyin ÇAMLI, Dr. Rafet Hikmet ULU, Dr. Barış CENGİZ ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren her zaman yanımda olan annem Hacer ASLAN, babam Hasan ASLAN, kardeşlerim Merve ve Büşra ASLAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meryem ASLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PANKREAS ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
2.2 AKUT PANKREATİT	4
2.2.1 Akut Pankreatit Patogenezi.....	4
2.2.2 Akut Pankreatit Tanısı ve Sınıflaması	5
2.2.3. Akut Pankreatit Epidemiyoloji ve Etiyolojisi.....	6
2.2.4 Klinik Özellikler ve Bulgular	8
2.2.4 Laboratuvar Bulguları.....	9
2.2.5 Görüntüleme Bulguları	11
2.2.5.1 EKG ve radyografiler:.....	11
2.2.5.2 Abdominal ultrasonografi:	11
2.2.5.3 Abdominal bilgisayarlı tomografi:	12
2.2.5.4 Manyetik rezonans görüntüleme:	12
2.3 AKUT PANKREATİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ	13
2.3.1 Kliniksel Prediktörler.....	13
2.3.2 Laboratuvar ve Radyolojik Prediktörler	13

2.3.3 Skorlama Sistemleri.....	14
2.3.3.1 Ranson kriterleri:.....	15
2.3.3.2 APACHE II skoru (Acute Physiology And Chronic Health Examination):.....	15
2.3.3.3 Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)	16
2.3.3.4 BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis).....	17
2.3.3.5 HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)	17
2.3.3.6 İmrie skor (Modifie glasgow II skorlaması)	17
2.3.3.7 Organ yetmezliği bazlı skor	18
2.3.3.8 Bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (Balthazar skoru)	18
2.4 AKUT PANKREATİT DOĞAL SEYRİ VE KOMPLİKASYONLAR	19
2.4.1 Lokal Komplikasyonlar	20
2.4.2 Sistemik Komplikasyonlar.....	21
2.5 AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ	21
2.6 AKUT PANKREATİT VE OBEZİTE	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	25
3.2 KLİNİK PARAMETRELER	26
3.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİ	27
3.4 RADYOLOJİK PARAMETRELER.....	27
3.5 ÇALIŞMA DİZAYNI	28
3.6 İSTATİKSEL ANALİZ	29
4.BULGULAR.....	30
4.1 GENEL DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULAR	30
4.2 ÖNEMLİ KLİNİK TAKİP PARAMETRELERİ	33

4.3 PRİMER VE SEKONDER SONLANIM NOKTALARI İÇİN YAĞ İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
4.4 BİRLEŞİK SONLANIM NOKTASI İÇİN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ	39
4.5 BİRLEŞİK SONLANIM NOKTASI İÇİN BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİNİN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI	39
4.6 İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN CİLT ALTI YAĞ DANSİTESİNİN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI	40
4.7 SIRS, BUN, CRP, HDL-C VE CİLT ALTI YAĞ DANSİTESİNİN BİRİNCİL VE İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN EAA DEĞERLERİ	41
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalın Fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
APACHE	: Acute Physiology And Chronic Health Examination
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromuna
BISAP	: Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CAYD	: Cilt Altı Yağ Dansitesi
CCK	: Kolesistokinin
CRP	: C-reatif Protein
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GRP	: Gastrin Salgılayan Peptit
HAPS	: Harmless Acute Pancreatitis Score
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
HU	: Hounsfield Ünit

IL	: İnterlökin
KFTR	: Kistik Fibrosis Transmembran İletkenlik Düzenleyici
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NTD	: Negatif Tahmin Değeri
PRSS1	: Katyonik Tripsinojen Kodlayan Genlerdeki Mutasyon
PTD	: Pozitif Tahmin Değeri
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneđi
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromuna
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPINK1	: Serin Proteaz İnhibitörü Kazal tip 1
TG	: Trigliserid
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TPN	: Total Parenteral Beslenmeye
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VAİ	: Visseral Adipozite İndeksi
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptidi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WON	: Walled-off Nekroz
WSES	: World Journal of Emergency Surgery

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Ranson Kriterleri	15
Tablo 2.	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	16
Tablo 3.	BISAP	17
Tablo 4.	Modifiye Marshall Skorklama Sistemi	18
Tablo 5.	Modifiye BT şiddet indeksi	19
Tablo 6.	Yetişkinlerde BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme	23
Tablo 7.	Genel Demografik ve Klinik Özellikler	31
Tablo 8.	Laboratuvar Bulguları.....	32
Tablo 9.	BT Bulguları	33
Tablo 10.	Önemli Klinik Takip Parametreleri	34
Tablo 11.	Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları İçin Yağ İndekslerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 12.	Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları İçin BT Yağ İndekslerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 13.	Birleşik Sonlanım Noktası İle İlişkili Olabilecek Parametrelerin Karşılaştırılmaları	38
Tablo 14.	Birleşik Sonlanım Noktası İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi	39
Tablo 15.	Birleşik Sonlanım Noktası İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Uygun Kesme Değerlerindeki Tahmin Performansları	40
Tablo 16.	Cilt Altı Yağ Dansitesinin Uygun Kesme Değerinde* İkincil Sonlanım Noktaları İçin Tahmin Performansı	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Visseral Adipozite İndeksi	23
Şekil 2.	L3 vertebra aksiyel kesintinin görüntüsü	28
Şekil 3.	Tek kesitli BT görüntüsünde kas ve yağ dokularının radyodansiteleri.....	28
Şekil 4.	Birincil ve ikincil sonlanım noktaları için SIRS, BUN, CRP, HDL-C ve CAYD' nin tahmin performansları	42
Şekil 5.	İkincil sonlanım noktaları için SIRS, BUN, CRP, HDL-C ve CAYD' nin tahmin performansları	43

ÖZET

AKUT PANKREATİT CİDDİYETİNİ BELİRLEMEDE OBEZİTE VE YAĞLANMA PATERNİNİN PROGNOSTİK ROLÜ

Amaç: Akut pankreatit: Akut karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda unutulmaması gereken, kanda amilaz ve lipaz yüksekliği ile seyreden pankreasın enfektif olmayan inflamasyonudur. İnsidansı yaklaşık 34/100.000 olan ve gastroenterolojik patolojiler içinde en sık acil yatış gerektiren hastalıktır. %80 hafif seyretmesine rağmen şiddetli vakaların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hastalığın ciddiyetini ve komplikasyonlarını tahmin etmek için klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Obezite, vücutta artan yağlanmayı ifade etmektedir. Obezitede artan inflamatuvar moleküller ve ek hastalıklar hem akut pankreatitin daha sık görülmesine hem de hastalığın daha şiddetli olmasına neden olmaktadır. Bu çalışmamızda obezitenin ve yağlanma paternlerinin akut pankreatit hastalık ciddiyeti ve olumsuz olayları öngörmedeki rolünü araştırmak, klinik pratikte kullanılan obezite ölçekleri ile abdomen bilgisayarlı tomografisinde elde edilen yağ-kas dokusu verilerini karşılaştırmak ve bu konu hakkındaki bilgi düzeyini artıracak çalışmalara katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamız prospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Ankara Şehir Hastanesi'ne 20 Mayıs 2021 ile 28 Şubat 2022 arasında Acil Servise başvuran akut pankreatit tanısı ile İç Hastalıkları Kliniği'ne danışılan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı. Çalışmamıza 18 yaş üstü, gebe olmayan, malignite tanısı olmayan akut pankreatit tanılı hastalar alındı. 285 hasta çalışmamıza kabul edildi. 15 hasta klinik takibinde malignite tanısı aldıktan sonra çalışmadan çıkarıldı. Başvurusundan sonraki 72 saat içinde çekilen abdomen bilgisayarlı tomografileri, hastaların kliniği hakkında kör radyoloji doktorları tarafından incelendi. Boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Ayrıca hastaların yatış süresi boyunca laboratuvar bulguları, klinik bulguları

ve diğer görüntülemeleri tarandı. Gelişmiş ise komplikasyonlar not edildi. Hastaların demografik verileri, sigara kullanımı, alkol kullanımı kaydedildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları: Birleşik sonlanım olup akut pankreatit ilişkili herhangi bir ciddi klinik olay (Ölüm veya ciddi hastalık veya yoğun bakım ihtiyacı veya nekroz veya komplikasyon) gelişmesidir. İkincil sonlanım noktaları ise ölüm, ciddi hastalık, nekroz ve komplikasyon gelişimi ile yoğun bakım ihtiyacıdır.

Bulgular: Çalışmamızda 149 (%52,3) kadın, 136 (%47,7) erkek hasta toplam 285 hasta mevcut olup yaş ortalaması $53,82 \pm 17,11$ idi. Birleşik sonlanım noktası için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Buna göre, birçok parametre tek değişkenli analizde komplike hastalık ilişkili iken; SIRS varlığı ($p=0,001$), kan üre azotu ($p=0,001$), C-reaktif protein ($p=0,025$), HDL-C ($p=0,018$) ve cilt altı yağ dansitesi ($p=0,025$) çok değişkenli analizde birleşik sonlanım için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Buna göre: SIRS varlığı, $BUN \geq 22$ mg/dL ve $CRP \geq 87$ mg/ L olanlar olmayanlara göre herbiri için yaklaşık 3,5 kat komplike olma riskine sahipken, $HDL-C \leq 42$ mg/ dL ve cilt altı yağ dansitesi mutlak değeri $\leq 103,5$ olanlar olmayanlara göre yaklaşık 2 kat olumsuz olay gelişme riskine sahipti.

Sonuç: Çalışmamızda obezite ölçümlerinden cilt altı yağ dansitesinin akut pankreatitle ilişkili ciddi klinik olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu fakat kilo, bel çevresi, BKİ, VAI, kas alanı, visseral ve subkutan adipozitenin komplike hastalığı öngörmede yeterli olmadığı saptandı. Ancak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalarla, bu önemli bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, obezite, yağlanma paternleri

ABSTRACT

PROGNOSTIC ROLE OF OBESITY AND STEATOSIS PATTERN IN DETERMINING THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

Aim: Acute pancreatitis is a non-infectious inflammation of the pancreas with elevated blood amylase and lipase levels, which should not be forgotten in the differential diagnosis of patients presenting with acute abdominal pain. It is the most common emergency hospitalization requiring disease among gastroenterological pathologies with an approximate incidence of 34/100000. Although 80% of the them are mild, severe cases have high morbidity and mortality. Clinical findings, laboratory parameters and scoring systems are used to predict the severity of the disease and complications. Obesity refers to the increase in the body fat. Increasing inflammatory molecules and co-morbidities in obesity cause both acute pancreatitis to be seen more frequently and the disease to be more severe. In this study, it is aimed to research the role of obesity and adiposity patterns in predicting acute pancreatitis' disease severity and adverse events, to compare the obesity scales used in clinical practice with the fat-muscle tissue data obtained in abdominal computed tomography, and to contribute to studies that will increase the level of knowledge on this subject.

Methods: Our study was planned as a prospective observational study. Patients who applied to the Emergency Department of Ankara City Hospital between 20 May 2021 and 28 February 2022 with the diagnosis of acute pancreatitis and were consulted to Internal Medicine were included in our study. The patients were informed about the study and their consent was obtained. Patients over 18 years of age, who were not pregnant, and who were diagnosed with acute pancreatitis without malignancy were included in our study. 285 patients were accepted to our study. 15 patients were excluded from the study after being diagnosed with malignancy in their clinical follow-up. Abdominal computed tomographies within 72 hours of admission were reviewed by radiologists blinded to the patients' clinic. Height, weight, and waist circumference measurements were made. Complications were noted if

advanced. Demographic data of the patients, and their information of smoking and alcohol usage were recorded. The primary endpoints of the study were the composite endpoint of any serious clinical event associated with acute pancreatitis (death, serious illness, need for intensive care, necrosis or complications). Secondary endpoints were death, serious illness, development of necrosis and complications, and the need for intensive care. In the study, the relationship between clinical and tomographic findings of obesity and complicated acute pancreatitis was investigated.

Results: In our study, there were 149 (52.3%) female and 136 (47.7%) male patients, with a total of 285, and the mean age was 53.82 ± 17.11 years. Univariate and multivariate analysis were performed for the composite endpoint. Accordingly, while many parameters were associated with complicated disease in univariate analysis; the presence of SIRS ($p=0.001$), blood urea nitrogen ($p=0.001$), C-reactive protein ($p=0.025$), HDL-C ($p=0.018$), and subcutaneous fat density ($p=0.025$) was found to be independent risk factors of composite outcome in multivariate analysis. Moreover, patients with the presence of SIRS, $BUN \geq 22$ mg/dL and $CRP \geq 87$ mg/L had an approximately 3.5 times higher risk of complications compared to those without, while $HDL-C \leq 42$ mg/dL and absolute value of subcutaneous fat densities ≤ 103.5 supported 2 times the risk of developing an adverse event.

Conclusion: It was determined that the subcutaneous fat density in obesity measurement was an independent risk factor for acute pancreatitis related-severe clinical events; however, weight circumference, BMI, VAI, muscle area, visceral, and subcutaneous adiposity were not sufficient in predicting complex diseases. However, this important finding needs to be supported by larger and multicenter studies.

Keywords: Acute pancreatitis, obesity, steatosis pattern

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit: Şiddetli karın ağrısı, kandaki yüksek pankreas enzim seviyeleri ve görüntülemelerde pankreas iltihabına ait karakteristik bulgular ile tanımlanır. Hastalığın erişkinlerdeki en yaygın nedenleri safra taşı ve alkoldür. Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, ilaçlar, genetik, otoimmünite ve travmalar da akut pankreatite sebep olabilir (1).

Revize Atlanta sınıflaması ile akut pankreatit ciddiyeti hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılır. Bu sınıflandırmada lokal ve sistemik komplikasyonlar ile organ yetmezliği baz alınır. Vakaların çoğu hafiftir ve kendini sınırlar. Şiddetli pankreatitin morbidite ve mortalitesi yüksektir. Erken dönemde hastalığın şiddetinin doğru tahmin edilmesi ve gerekli önlemler alınıp tedavisinin düzenlenmesi hayat kurtarıcı role sahiptir. Bu nedenle ciddiyeti öngörmek için birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ranson kriterleri, APACHE II skoru, SIRS skoru, BISAP skoru, Balthazar şiddet skoru bu skorlama sistemlerindendir(2).

Obezite, artan sağlık bakım maliyetleri ile büyüyen bir pandemidir. Obezite tanımı değişmekle birlikte, genel bir ölçekte yetişkinlerin %35' inden fazlası şişman (Beden kitle indeksi (BKİ) $\geq 25 \text{ kg / m}^2$) ve %10' dan fazlası obezdir. (BKİ $\geq 30 \text{ kg / m}^2$)(3). Obez hastalarda artan ek hastalıklar ile pankreatit insidansının da arttığı saptanmıştır. Obez hastalarda artan safra kesesi taşı, koledokolitiazis, hiperlipidemi, diyabet, obezite tedavisi için kullanılan medikal ve girişimsel işlemler akut pankreatit insidansını arttırmaktadır. Birçok bilimsel çalışmada akut pankreatit patogeneğinde görev alan moleküllerin obezite de yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obezitede patofizyolojik olarak artan sitokinler, adipokinler, doymamış yağ asitleri, hasarla ilişkili moleküler modeller akut pankreatit şiddetinde önemli rol oynamaktadır (4).

Obeziteyi tanımlamak ve trunkal-abdominal yağlanmayı tahmin etmek için klinik ölçüm yöntemleri (Kilo, bel çevresi gibi), indeksler (Beden kitle indeksi ve visseral adipozite indeksi) kullanılmaktadır (5).Ayrıca günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile ayrıntılı yağ ve kas doku ölçümleri yapılabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) hem vücutta yağ-kas dağılımının incelenebildiği hem de akut pankreatit tanı ve komplikasyon taraması için sık kullanılan görüntülemelerden

biridir. Abdomen bilgisayarlı tomografide visseral yağ, subkutan yağ ve kas dokusunun alanlarıyla birlikte radyodansiteleri de ölçülebilmektedir.BT, vücut kompozisyonunu değerlendirme için altın standart kabul edilir (6). Ayrıca akut pankreatit tanı ve komplikasyon taramasında da kullanılmaktadır.

Çalışmamızda obezitenin ve yağlanma paternlerinin akut pankreatit ciddiyeti ve olumsuz olayları öngörmedeki rolünü araştırmak, klinik pratikte kullanılan obezite ölçekleri ile abdomen BT’ de elde edilen yağ-kas dokusu verilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 PANKREAS ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Pankreas, ikinci lomber vertebra seviyesinde yer alan ekzokrin ve endokrin salgı yapan karma bezdir. Anatomik olarak baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk kısmından oluşur. Pankreas, kuyruk bölümü dışında retroperitoneal yerleşimlidir.

Baş : Pankreasın duodenuma yapışık kısmıdır. L2 düzeyinde ve orta hatta bulunur. Arkasında vena cava inferior ve sağında süperior mezenterik arter yer almaktadır.

Unsinat çıkıntı: Pankreas baş kısmının, inferior vena kava ile aortanın önünden geçen posterolateral uzantısıdır.

Boyun : Süperior mezenterik damarları örter.

Gövde ve kuyruk bölümü mezenterik damarların solunda yer alır. Ayrıca, gövde ve kuyruk arasında anlamlı anatomik bölünme yoktur.

Gövde : Arka üst kısmından splenik arter ve ven geçer.

Kuyruk : Dalak hilusuna komşu kısımdır.

Pankreas bezinin arka (dorsal) tarafında yer alan pankreas kanalı (Wirsung kanalı), ana papilla (ampulla vater) yoluyla ana safra kanalına katılır ve duodenuma drene olur. Santorini olarak adlandırılan aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. Bu kanalların anatomisi değişkenlik gösterebilir. Bireylerin %85 'inde pankreas ve ortak safra kanalı birleşerek tek kanal olarak duodenuma girer. %5 insanda ise her iki kanal da duodenuma ayrı kanallarla ama aynı ampulladan girer. Geri kalan %10 da ise her kanal ayrı ampulla aracılığıyla duodenuma girer. Ortak safra kanalının arkadan pankreas dokusuna girişinde de varyasyonlar vardır (7).

Unsinat çıkıntı ve baş kısmın beslenmesi, sırasıyla gastroduodenal ve süperior mezenterik arterlerin dalları olan süperior ve inferior pankreatikoduodenal arterler tarafından sağlanır. Pankreasın gövdesi ve kuyruğunun arterleri splenik,

gastroduodenal ve süperior mezenterik arterlerin dallarıdır. Venöz drenaj arteriyal yolları takip eder. Süperior mezenterik ven ve splenik venden portal vene drene olur.

Pankreas, splanknik sinirlerden gelen sempatik lifler ve vagustan gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir. Parasempatik lifler ekzokrin ve endokrin salgıyı uyarır. Sempatik sinir vazokonstriksiyona ve ekzokrin sekresyonunun inhibisyonuna neden olur. Sempatik innervasyon glukagon salınımı uyarır ve insülin salınımını engeller(8,9).

Pankreasın %99 'unu ekzokrin, %1'ini ise endokrin bez oluşturur(10). Pankreas yağların, karbonhidratların ve proteinlerin sindirimi için her gün yaklaşık 1,5 litre enzim açısından zengin salgılarını Wirsung kanalı ile duodenuma iletir. Sindirim enzimleri asiner hücreler tarafından üretilir ve zimojen adı verilen veziküllerde depolanır. Pankreas salgısı hormonal ve nöronal mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Vagal sinir, vazoaktif intestinal polipeptit (VIP), gastrin salgılayan peptit (GRP), sekretin, kolesistokinin (CCK) ve enkefalinler zimojenlerde depolanan proenzimlerin salgılanmasını uyarır. Geri bildirim mekanizmaları ile pankreas enzim aktivasyonu sınırlandırılır(11)

Endokrin pankreas, 1-2 milyon langerhans adacığına sahiptir. Langerhans adacıkları alfa, beta ve delta olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Bu hücrelerden en fazlası %60 ile beta hücreleridir ve insülin salınımından sorumludurlar. Geri kalan hücrelerin %25' ini glukagon salgılamakla görevli alfa hücreleri oluşturur. %10 'luk kısmı ise delta hücreleridir ve somatostatin salgılar.

2.2 AKUT PANKREATİT

2.2.1 Akut Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatit, pankreasın morbidite ve mortaliteye neden olan inflamatuvar hastalığıdır. Erken tripsinojen aktivasyonu, kalsiyum sinyalindeki disfonksiyon, bozulmuş otofaji, katlanmamış proteinlerin tepkisi ve mitokondriyal disfonksiyon patogeneizde yer alan hücresel olaylardır (12) Safra taşına sekonder pankreasın duktal obstrüksiyonu (en sık neden), alkol, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

(ERCP) ve çeşitli ilaçlar patolojik hücresel yolları ve organel disfonksiyonunu tetikleyerek asiner hücre ölümü ile inflamasyonun aktivasyonuna neden olur (13).

Akut pankreatitin patofizyolojisinde ilk aşama: Pankreas asiner hücrelerinde erken tripsin aktivasyonudur. Asiner hücrelerde kalsiyum sinyal mekanizmasının bozulmasıyla lizozomal hidrolaz katepsin-B tarafından tripsinojen bölünür ve hücre içi tripsin inhibitörünün aktivitesi azalır(14–16). Sonrasında intrapankreatik inflamasyon gelişir(17). Akut solunum sendromu (ARDS) dahil olmak üzere ekstrapankreatik inflamasyon son aşamadır(15).İnflamasyona, aktive pankreas enzimleri (fosfolipaz, elastaz, tripsin, vb.) ve pankreastan dolaşıma salınan sitokinler (tümör nekroz faktörü, trombosit aktive edici faktör, vb.) neden olmaktadır (18,19).

Hastaların çoğunda hafif şiddetli ve kendi kendini sınırlayan inflamasyon mevcuttur(20)Hastalığın şiddetini proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktörler arasındaki denge belirler. Akut pankreatit şiddetini arttıran proinflamatuvar faktörlerin lehine olması genetik polimorfizmle açıklanmaktadır (21). Ayrıca şiddetli hastalığın gelişmesinde, intrapankreatik ve peripankreatik yağ dokusunda depolanan trigliseritlerin lipolizinden açığa çıkan serbest yağ asitlerinin rolü de olduğu gösterilmiştir (22).

2.2.2 Akut Pankreatit Tanısı ve Sınıflaması

Akut pankreatit tipik olarak karın ağrısı ile başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden akut klinik tablodur. Proteolitik ve lipolitik enzimlerin aktivasyonu pankreasın otodigesyonuna neden olur ve bu durum “kimyasal inflamasyon” olarak da tanımlanmaktadır(23). Hastalığın seyri lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı göre değişiklik göstermektedir.

Akut pankreatit tanısı için üç kriterden ikisinin karşılanması gerekmektedir: (1) Üst karın ağrısı, (2) serum amilaz ve/veya lipazın normal üst değerinin üç katı olması, (3) görüntülemelerde akut pankreatit ile uyumlu bulguların olması (Abdomen bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya ultrasonografi).

Tipik klinik ve laboratuvar bulguları mevcut ise tanıyı doğrulamak için görüntüleme gerekli değildir (24).

Akut pankreatit için en sık 2012 de revize edilen Atlanta sınıflandırması kullanılır. Hastalık hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmiştir. Hafif formda organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyon bulguları yoktur. Hafif şiddette pankreatit atağı olan hastalar genellikle konservatif tedavi edilir ve bir hafta içinde hastaneden taburcu olurlar(25). Geçici (48 saatten kısa süren) organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar veya eşlik eden hastalık alevlenmesi varsa, orta derece kabul edilir. Şiddetli pankreatitte ise kalıcı (48 saatten uzun süren) organ yetmezliği mevcuttur. Organ yetmezliği ise modifiye Marshall skorlamasına göre yapılır. (Tablo 4) Üç organ sisteminden (solunum, kardiyovasküler, böbrek) herhangi biri için iki puan veya üstü organ yetmezliği olarak adlandırılır(26).

Atlanta sınıflamasına göre histopatolojik olarak ise interstisyel ödematöz ve akut nekrotizan diye ayrılır (27).

2.2.3. Akut Pankreatit Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Akut pankreatitin, yüksek gelirli ülkelerde insidansı yılda 100.000 kişide 34' tür(28) Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, son on yılda pankreatit görülme oranının en az %20 arttığı gösterilmiştir. Yaş gruplarındaki insidanda farklılıklar mevcuttur(29).Artan obezite ve safra taşı oranı pankreatitteki artış ile orantılıdır (30).

Akut pankreatit nedeniyle takip edilen hastaların %80 hafif şiddetli, kendi kendini sınırlayan hastalığa sahiptir ve birkaç günde taburcu olabilirler. Hastalığın mortalitesi, takip ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile zamanla azalmış olup yaklaşık %2 dir.

Yaşlılarda, birden fazla ek hastalığı olanlarda (özellikle obezite), hastane kaynaklı enfeksiyon gelişenlerde, hastalığı şiddetli (bir veya daha fazla kalıcı organ yetmezliği gelişenler) ve enfekte pankreas nekrozu olanlarda daha mortal seyretmektedir(31).

Güncel kılavuzlar hastalığın nedeninin mümkün olduğunca erken tespit edilmesini önermektedir. Safra taşları (%45) ve uzun süre alkol kullanımı (%30) en sık pankreatit nedenleridir. Daha az yaygın olan nedenler ilaçlar, ERCP, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi, enfeksiyon, genetik, otoimmün hastalıklar ve cerrahi travmalardır(25).

Hareket eden safra taşları, pankreas kanalının geçici olarak tıkanmasına neden olur. ERCP, pankreas divisium ve Oddi sfinkteri disfonksiyonun da pankreas kanalının tıkanması ile pankreatite neden olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda Oddi sfinkteri disfonksiyonunun, kolesistektomi sonrası biliyer ağrıya neden olduğu gösterilmiş olup (32), pankreas divisium ile birlikte pankreatite neden olduğu kanıtlanamamıştır (33).

Alkol, akut pankreatitin ikinci en yaygın nedenidir. Uzun süre alkol alımı olanlarda (Günde dört ile beş defa, beş yıldan uzun süre) yaşam boyu pankreatit riski %2 ile %5 'tir. Çoğu vakada kronik pankreatit zaten gelişmiştir ve akut klinik tablo ise kronik pankreatit alevlenmesini temsil eder. Risk erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Cinsiyetteki farka, alkol alımındaki alışkanlıklar ve genetik farklılıklar neden olmaktadır(1).

İlaçlar, tüm pankreatit vakalarının %5 'inden daha azına neden olsa da yüzlerce ilaç sorumlu tutulmuştur. Hastalıkla ilişkileri saptanan ilaçların bazıları: Azatioprin, vaproik asit, 6-merkaptopürin, mesalamin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleridir. Hastaların genellikle birden fazla ilaç alım öyküsü olduğu için hangi ilacın pankreatite neden olduğunu ayırt etmek zordur ve etiyolojisinde ilaç olan pankreatitler genellikle hafif şiddetlidir (34).

1000 mg/dL'nin üzerindeki serum trigliserit değerleri, akut pankreatit ataklarına neden olabilir. Daha düşük seviyeler de hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunabilir (35). Hipertrigliseridemi, akut pankreatit vakalarının %1 ile 14'ünün etiyolojisinde rol alır. Lipoprotein metabolizmasının hem genetik hem de edinilmiş hastalıkları (Örn; obezite, diabetes mellitus,hipotiroidi ve gebelik), pankreatite neden olabilir (36).

Akut pankreatit, tanısal amaçlı ERCP yapılan hastaların yaklaşık %3'ünde, terapötik amaçlı uygulananların %5' inde ve Oddi sfinkter manometrik çalışmalarında %25'e varan oranda görülür(37).

Akut pankreatit etiyolojisinde yer alan polimorfizm ve mutasyonlar: katyonik tripsinojen kodlayan genlerdeki mutasyon (PRSS1), serin proteaz inhibitörü Kazal tip 1 (SPINK1), kistik fibrosis transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR), kimotripsin C ve klauindir. Bu mutasyonlar diğer nedenlerle etkileşime girerek

kofaktör olarak hizmet eder. Örneğin; klaudin-2 mutasyonu alkol ile sinerjik çalışır(38).

Akut pankreatitin nedeni saptanamayabilir. İdiopatik akut pankreatit olarak ifade edilen etiyolojisi tespit edilemeyen hastalığın oranı yaş ile artar. Açıklanamayan bu duruma birçok faktör katkıda bulunabilir. Tanımlanamayan genetik polimorfizmler, sigara, diğer çevresel toksinlere maruz kalma ve hastada eşlik eden ek hastalıklar (Diabetes mellitus ve obezite gibi) örnek gösterilebilir(31).

Etiyolojiye yönelik ilk değerlerdirme; hastanın ayrıntılı anamnezini (Örn: Alkol alımı, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve bilinen safra taşı hastalığı öyküsü), fizik muayeneyi, laboratuvar testlerini (örneğin; karaciğer enzimleri, serum trigliserit ve kalsiyum değerleri) ve transabdominal ultrason ile safra patolojisinin tespitini içermektedir. Bu ilk verilerle neden tespit edilemediyse hastalığın tekrarlama riskini azaltmak için daha kapsamlı tetkikler istenmelidir (Örn: ERCP veya endoskopik ultrasonografi (EUS) gibi.)(25).

2.2.4 Klinik Özellikler ve Bulgular

Akut pankreatitli hastalar genellikle üst karın ağrısı ile başvurur. Karın ağrısı akut başlangıçlı ve şiddetlidir. Safra taşı kaynaklı pankreatitli hastalarda ağrı iyi lokalizedir ve 10-20 dakikada maksimum yoğunluğa ulaşır. Kalıtsal, metabolik veya alkole bağlı pankreatitlilerde ağrıyı lokalize etmek zordur. Hastaların yaklaşık %50 'sinde ağrı sırta doğru yayılır, oturarak veya öne eğilerek şiddeti azalabilir. Ağrı birkaç saat ile günlerce sürebilir (39). Karın ağrısına genellikle bulantı ve kusma eşlik eder (40).

Şiddetli akut pankreatitli hastalarda plevral efüzyon ve ARDS' ye sekonder dispne görülebilir. Ayrıca şiddetli pankreas hasarı olan bazı vakalarda ateş, takipne, hipoksemi, böbrek yetmezliği, şok ve miyokardiyal depresyon gibi sistemik komplikasyon gelişebilir.

Pankreas başındaki ödem veya koledokolitiazise sekonder tıkanma sarılığı olabilir. Bu hastaların skleralarının ikterik olduğu saptanabilir.

Akut pankreatitli hastaların %3' ünde periumblikal bölgede (Cullen belirtisi) veya yan bölgede (Grey Turner belirtisi) ekimotik renk değişikliği gözlenebilir

(41,42). Bu bulgular, spesifik olmamasına rağmen, pankreas nekrozu varlığında retroperitoneal kanamayı düşündürür (43,44).

Nadir vakalarda subkutan nodüler yağ nekrozu veya pannikülit bildirilmiştir (45).

Hastalarda etiyolojiyi düşündüren bulgular saptanabilir. Örnek olarak, alkolik pankreatitli hastalarda hepatomegali ve hiperlipidemik pankreatitte ksantomlar mevcut olabilir.

2.2.4 Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısını koymak, erken değerlendirmede şiddeti ve etiyolojisini tespit etmek için altın standart olarak kabul edilen biyokimyasal test yoktur. Hastalığın tanısı için serum amilaz ve lipaz değerlerine bakılmalıdır (46). Hastalık seyrinde genel olarak hem amilaz hem de lipaz yükselir. Amilaz ve lipazın akut pankreatit şiddeti ve prognozu ile ilişkisi gösterilememiş olup tanı konulduktan sonra takipte kullanılması önerilmemektedir. Klinik olarak karın ağrısı tipik olan ve serum değerleri normalin üst sınırının üç katından az olan hastalarda tanıyı doğrulamak için görüntüleme yapılmalıdır (47).

Amilaz pankreas, tükürük bezleri, ince bağırsak, yağ dokusu ve iskelet kasları tarafından salgılanır(27). Serum amilaz 6-12 saatte yükselir, yarı ömrü yaklaşık 10 saat olup 3 ile 5 gün arasında normal değerlerine dönmektedir. Serum amilaz düzeyinde normalin üst değerinin 3 katından fazla yükselmesi akut pankreatit tanısı için %67-83 sensitivite ve %85-98 spesifiteye sahiptir(46). Amilazın yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle, semptom başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda tanı atlanabilir. Alkolik pankreatitli hastaların yaklaşık %20 'sinde parankimin amilaz üretememesi nedeniyle pankreatit tanısı için gerekli olan serum amilazında yükselme görülmeyebilir. Hipertrigliseridemi ile ilişkili pankreatitli hastaların yüzde %50 'sinde trigliseritler amilaz testini etkilediğinden dolayı sonuçlar yanlış değerlendirmeye neden olabilir (48) .

Serum lipaz ise 4-8 saat içinde yükselir, 24 saatte pik düzeye ulaşır, 8-14 günde normal değerlerine gerilerken, akut pankreatit tanısı için %82- 100 sensitiviteye sahiptir(46). Lipaz, akut pankreatit için daha spesifik olmasına rağmen

renal hastalıklarda, apandisitte, akut kolesistitte ve bağırsak obstrüksiyonlarında da yüksek bulunabilir (27). Lipaz düzeyindeki artış amilaz değerine göre daha erken başlar ve daha uzun sürer. Bu nedenle ağrının başlangıcından 24 saatten uzun süre geçmiş ise lipazı değerlendirmek daha faydalıdır (49). Alkole sekonder pankreatitli hastalarda serum lipaz değeri, amilaz ile karşılaştırıldığında daha duyarlıdır.

Tripsin, fosfolipaz, karboksipeptidaz, karboksilester lipaz, kolipaz, pankreatik izoamilaz gibi diğer pankreatik sindirim enzimleri de kan dolaşımında bulunmakta ve değerleri hastalık seyrinde artmaktadır (46).

Serum amilaz ve lipaza ek olarak ilk değerlendirmede: tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, elektrolitler, serum aspartat aminotransferaz (AST), serum alanin aminotransferaz (ALT), serum gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfat (ALP), kan şekeri ve albümin istenmelidir. Arter kan gazı, hastanın oksijen saturasyonu %95 'ten düşük veya hasta takipneik olduğunda istenmelidir (50).

Pankreatitli hastalarda, intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvasyonu nedeniyle hemokonsantrasyon gelişir. Bu nedenle yüksek hematokrit ve lökositöz saptanabilir.

Yüksek üre değeri, hipokalsemi, hiperglisemi, hipoglisemi, hiperlipidemi ve diyabetik ketoasidoz gibi metabolik anormallikler görülebilir (19,51).

Görüntülemelerde safra taşı saptanmadığı veya önemli alkol kullanım öyküsü olmayan hastalarda etiyoloji için trigliserit ve kalsiyum istenmelidir (27).

Akut pankreatitte granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, sitokinlerin ve inflamatuvar aracı moleküllerin salınmasına neden olur. C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktörü (TNF) düzeylerindeki artışlar pankreastaki inflamasyon ile ilişkilidir (52).

İlk 72 saatte bakılan CRP 'nin 150 mg/ dL veya daha yüksek düzeyde olması şiddetli pankreatiti düşündürür ve kötü klinik gidişi predikte eder. İlk 72 saatte bakılan ve 180 mg/ dL 'den daha yüksek olan CRP değerinin nekroz varlığını göstermede duyarlılık ve özgüllüğü %80 'den fazladır. Serum CRP değeri genellikle hastalığın başlangıcından 36-72 saat sonra pik yapar. Başvurudan sonraki ilk 72 saat boyunca günlük olarak CRP değerlendirilmesi önerilmektedir (53).

Prokalsitonin, pankreas enfeksiyonunun saptanması için en duyarlı laboratuvar testidir. Düşük serum değerleri, enfekte nekrozu dışlamak için kullanılabilir. Semptomların başladığı 96 saat içerisinde bakılan prokalsitonin değerinin 3,8 ng/ml veya üzerinde olması nekroz varlığını göstermede duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %93 ve %79' dur (27).

2.2.5 Görüntüleme Bulguları

2.2.5.1 Radyografiler:

Hastaların yaklaşık üçte birinde akciğer radyografilerinde anormallikler saptanır. Saptanan patolojilerden bazıları: Hemidiyaframda yükselme, plevral efüzyon, bazal atelektazi ve pulmoner infiltrasyondur (54).

Akut pankreatit şüphesi olan hastalarda diğer karın ağrısı nedenlerinden olan ileus, perforasyon ve volvulus karın radyografileri ile dışlanabilmektedir. Radyografide pankreasta kalsifikasyon saptanması kronik pankreatit bulgusu olabilir ve ileri inceleme gereklidir (55).

2.2.5.2 Abdominal ultrasonografi:

Biliyer akut pankreatit şüphesi olan hastalar, başvuru esnasında veya semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde ultrasonografi ile safra taşı olup olmadığı açısından değerlendirilmelidir (56).

Pankreas abdominal ultrasonografisinde yaygın büyümüş ve hipoekoik görülür. Safra kesesi ve safra kanalındaki taşlar görüntülenebilir. Peripankreatik sıvı anekoik koleksiyon şeklinde yansır. Pankreas nekrozu varlığında internal anekoik koleksiyon saptanabilir.

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %25-35' inde bağırsak gazı veya ileus nedeniyle pankreas ve safra kanalları değerlendirilemez. Pankreas inflamasyonunun ekstrapankreatik yayılımı ve pankreas içindeki nekrozu tespit edilemez (57).

2.2.5.3 Abdominal bilgisayarlı tomografi:

Akut interstisyel ödematöz pankreatitte, pankreasta fokal veya yaygın genişleme ile kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) heterojenite saptanır. Nekroz varlığında kontrastlanma olmaz.

Erken BT taraması nekrotik/iskemik alanları göstermez ve hastalığın klinik yönetimini değiştirmez. Tanı kesin olmadığında, perforasyon peritoniti veya mezenterik iskemi gibi hastalıkları dışlamak için BT düşünülmelidir. Ayrıca pankreatit ile ilişkili aktif kanama veya trombozdan şüphelenildiğinde tercih edilmelidir(27).

Karın ağrısının başlangıcından 72 saat ve sonrasında kontrastlı BT görüntülemesi yapılırsa nekrozun varlığı ve derecesi ile komplikasyonlar net değerlendirilebilir, ayrıca hastalığın ciddiyeti belirlenebilir.

2.2.5.4 Manyetik rezonans görüntüleme:

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyotlu kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği veya hamile hastalarda tercih edilmelidir (56). MRG, kontrastlı abdominal BT' ye kıyasla erken akut pankreatit tanısı için daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Safra kanallarını ve erken pankreatitin komplikasyonlarını daha iyi karakterize eder.

Akut pankreatitli hastalarda yağ baskılı MR T1 penceresinde bezde büyüme görülür ve sınırları bulanık saptanabilir. Pankreas ödemi nedeniyle parankimin sinyal yoğunluğu karaciğere göre T1 görüntülerinde hipointens, T2 görüntülerinde hiperintensdir (58,59).

Ultrasonda safra taşı, çamur veya safra tıkanıklığı gösterilemediğinde ve kolanjit düşündüren anormal karaciğer fonksiyon testleri olmadığında tanısal ERCP yerine manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) veya EUS, etiyolojide koledokolitiazisi dışlamak için tercih edilmelidir(27).

2.3 AKUT PANKREATİT ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

Hastaların klinik tabloları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, çeşitli serum markerları baz alınarak farklı skorlama sistemeleri geliştirilmiştir ve %70-80 arasında bir doğruluğa sahiptirler (60)(61).

Bu skorlamaların bir kısmı hastanın ilk başvurusunda triyaj amacıyla kullanılırken, bir kısmı da semptom başlangıcının 48-72 saat veya sonrasında şiddetini belirlemek için kullanılır.

2.3.1 Kliniksel Prediktörler

Akut pankreatitte hastalığın şiddeti birçok klinik faktöre bağlı değişmektedir. İleri yaş kötü prognoza sahiptir. Yapılan bir çalışmada 75 yaş ve üzeri hastaların, 35 yaş ve daha genç hastalara oranla iki hafta içinde ölüm oranı 15 kat, doksan bir gün içinde ölüm oranı ise 22 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (62).Çalışmaların sonuçlarına göre cinsiyet bir klinik prediktör değildir (63).Uzun süre alkol alımı; artan pankreatik nekroz, psödokist ve kronik pankreatit gelişimi ile yoğunbakım ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkilidir (64,65).Birçok çalışmada obezitenin ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) şiddetli pankreatit, mortalite, lokal ve sistemik komplikasyonlar için risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (66).

2.3.2 Laboratuvar ve Radyolojik Prediktörler

Akut pankreatit ciddiyeti çeşitli laboratuvar ve radyolojik bulgularla ön görülebilmektedir.

Başlangıç hematokrit (Hct) değerinin $\geq 44\%$ ve ilk 24 saat içinde değerinin düşmemesi: Organ yetmezliği ve nekrotizan pankreatitin en iyi prediktörü olarak tanımlanmıştır (67).

CRP, karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanıdır. 48 saatte 150 mg/L 'nin üzerindeki CRP düzeyleri hastalığın hafif geçmeyeceğini gösterir. Hatta pozitif prediktif değerinin, APACHE- II skoruna benzer olduğu da gösterilmiştir (68).

Hem BUN hem de hematokrit intravasküler sıvı durumundaki değişiklikleri gösterir. Bu yüzden sıvı tedavisine cevabın takibinde faydalı olan testlerdendir. BUN değerinin ilk 24 saatte her 5 mg/dL'lik artışının mortalite riskini %2,2 arttırdığı gösterilmiştir. BUN ≥ 20 mg/ dL olması ölüm riski açısından anlamlı bulunmuştur(69).

Hastanın başvurusunda bakılan serum kreatinin; pankreatik nekrozun varlığı, interstisyel pankreatitin şiddeti ile hastalığın progresyonu ve prognozu açısından bilgi sahibi olmayı sağlar. İlk 48 saat içindeki yüksek serum kreatinin düzeyinin pankreas nekrozu gelişimini öngördüğü saptanmıştır (70).

Akut pankreatit ciddiyetini tahmin etmek için birçok marker çalışılmıştır. Bunlardan bazıları: prokalsitonin, serum glukozu, serum kalsiyumu, idrar tripsinojen aktivasyon peptidi, serum amiloid protein-A, platelet aktive edici faktör, IL-1-6-8, tümör nekrozis faktör-alfa, tripsinojen-2 ve substans P' dir (71).

İlk 24 saat içinde akciğer grafisinde plevral effüzyon, atelektazi veya infiltrasyon saptanması ciddi hastalığı düşündürür (72).

Ciddi akut pankreatitten şüphelenildiğinde en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografidir. Şiddetli pankreatik nekrozu tespit etmede BT, abdomen ultrasondan üstündür. (%90' a karşı %73) BT, özellikle pankreatik nekrozu, ekstrapankreatik inflamasyonu ve komplikasyonları saptamak için kullanılmaktadır (73).

Akut pankreatiti teşhis etmek ve şiddetini değerlendirmek için MRG ve MRCP giderek daha fazla kullanılmaktadır(74).MR görüntüleme, hastalık şiddetini değerlendirmede BT'den daha üstün değildir. MRG, pankreas nekrozu ve sıvı koleksiyonlarının varlığını ve yaygınlığını tespit etmede BT kadar güvenilir değildir. Koleksiyonların cerrahi olmayan drenaj uygunluğunu ve pankreatik kanal hasarını göstermede BT' den üstündür(75).

2.3.3 Skorlama Sistemleri

Birçok puanlama sistemi geliştirilmiştir. Skorlama sistemlerinin bazılarının (Örn: Ranson, Glasgow) tamamlanması 48 saat sürer, yalnızca bir kez kullanılabilir, yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip değildir. Bazıları ise komplikasyonlara odaklı

veya invaziv oldukları için rutin kullanılamaz (Örn: Leeds tanısal peritoneal lavaj)(76).

2.3.3.1 Ranson kriterleri:

Akut pankreatit ciddiyeti için kullanılan en eski puanlama sistemlerinden biridir. Bu skora sistemi, ciddi hastalarda erken operatif müdahale endikasyonunu tespit etmek için geliştirilmiştir (77).

11 parametreden oluşmaktadır. Beş tanesi başvuru anını, altısı ise sonraki 48 saat içindeki değerleri içermektedir. Daha sonra geliştirilen biliyer pankreatit kriterleri 10 puan içermektedir. Artan skor ile mortalite artar. 11 parametrelilik skora sistemi kullanıldığında; puan<3 olduğunda ölüm oranı %0-3, puan ≥ 3 olduğunda %11-15 ve puan ≥ 6 olduğunda ise %40'tır.

Skorlama yöntemi günümüzde kullanılmaya devam edilse de 110 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde Ranson skorunun hastalık ciddiyetini tahmin etmede zayıf olduğu gösterilmiştir (78).

Tablo 1. Ranson Kriterleri

Başlangıç	
Yaş	>55
Lökosit	>16,000/mm ³
Glukoz	>200 mg/dL
Laktat Dehidrogenaz	>350 U/L
Aspartat Aminotransferaz	>250 U/L
48 Saat	
Hematokrit	Düşme $\geq$ %10
BUN	Artış ≥ 5 mg/dL (sıvı tedavisine rağmen)
Serum Kalsiyum	<8 mg/dL
pO ₂	<60 mmHg
Baz Defisit	>4 mEq/L
Sıvı Sekestrasyonu	>6000 mL

1-3 kriter hafif pankreatit; 4 $\geq$ mortalite oranı önemli olarak artar (Adapted from Ranson, JHC, Rifkind, KM, Roses, DF, et al, Surg Gynecol Obstet 1974; 139:69.)

2.3.3.2 APACHE II skoru (Acute Physiology And Chronic Health Examination):

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. 12 fizyolojik ölçüme ek olarak, yaş ve diğer kronik hastalık durumu da hesaplanmaktadır.

Kullanımı zor olup günlük olarak her gün hesaplanmaktadır. Yüksek derecede negatif prediktif değeri ve orta derece pozitif prediktif değeri vardır.

Ranson ve İmrie skoruna göre daha fazla parametrenin bulunması ve daha karmaşık olması dezavantajdır. Ek olarak interstisyel ve nekrotizan pankreatit ile steril ve infekte nekrozu birbirinden ayıramamaktadır. İlk 24 saatte bakılan hastalık ciddiyeti için zayıf tahmin değeri mevcuttur. Düşen skor değeri hafif bir atağı gösterirken, artan skor ciddi pankreatiti göstermektedir. Skor <8 olduğunda mortalite %4 den düşük, skor ≥ 8 ise mortalite %11-18' dir (79).

APACHE O, APACHE II' ye BKİ 'ye göre puan eklenmesi ile oluşturulmuştur. Bir çalışmada geleneksel APACHE II skoruna kıyasla şiddetli pankreatiti tahmin etmede daha iyi bulunmuştur. BKİ ≥ 25 ile 30 kg/m² için bir puan ve BKİ ≥ 30 kg/m² için iki puan eklenir (80).

2.3.3.3 Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu (SIRS):

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir. Çalışmalar, pankreatitin ciddiyetini güvenilir bir şekilde tahmin edebileceğini ve her gün yatak başında kolayca uygulanabileceğini göstermiştir (81). Uygulanması kolay ve ucuz olan bu skora sistemi sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan doğrulama çalışmasında mortalite; başlangıçtan beri devam eden SIRS varsa %25, başlangıçta SIRS var sonra yoksa %8, başlangıçtan beri SIRS yoksa %0'dır(82).

Tablo 2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

Kriterlerden 2 veya daha fazlası:
Ateş >38,3°C veya <36,0°C
Kalp hızı >90 atım/dakika
Solunum hızı > 20 soluk sayısı/dakika veya PaCO ₂ <32 mmHg
Lökosit >12.000 hücre/mL, <4.000 hücre/ mL veya %10 immatür (band) formu

(Data from: Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005; 365:63.)

2.3.3.4 BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis):

Hastalar ilk 24 saat içerisinde değerlendirilir. Kriterleri: BUN >25 mg/dL, mental durum bozukluğu, SIRS (SIRS skoru ile aynı kriterler kullanılarak), >60 yaş ve plevral varlığı efüzyon varlığıdır. Her biri için 1 puan verilir. Sıfır puan alan hastalarda ölüm oranı %1' den az iken beş puan alanlarda ise %22' dir.

BISAP, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve kalma süresini tahmin etmede yetersizdir. Doğrulama çalışmasında performansının APACHE II, Ranson kriterleri ve BT şiddet indeksine benzer olduğu gösterilmiştir (2).

Tablo 3.BISAP (83)

Skorun> 2 olması ciddi pankreatit olarak değerlendirilir.
BUN> 25 mg/dL
Bilinç durumunda bozulma
SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) varlığı
>60 yaş
Radyografide plevral efüzyon

2.3.3.5 HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score):

Hastanın kabulünden sonraki 30 dakika içinde hesaplanabilir. Üç parametre içerir: Fizik muayenede reboundun olup olmaması, hematokrit ve kreatin seviyesidir. Eğer bu üç parametrede fizik muayenede rebound yok ve kan tetkikleri düşük değerlerde ise hastalık hafif şiddettedir.

2.3.3.6 İmrie skor (Modifie glasgow II skorlaması):

Hem etilik hem de biliyer pankreatitte şiddet değerlendirmesinde %56- 85 sensitivitesi ile Ranson skorlamasından daha kesin sonuçlar verir.

8 laboratuvar parametresi kullanılarak hesaplanmakta ve skor ≥ 3 ise ciddi akut pankreatit olarak kabul edilmektedir. Daha az parametrenin bulunması Ranson skorlamasından daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır (84).

2.3.3.7 Organ yetmezliği bazlı skor:

Organ yetmezliği pankreatitin ciddiyetinin bir göstergesidir. Organ yetmezliği için geliştirilen puanlama sistemleri akut pankreatit şiddetini ölçmezler, bunun yerine organ yetmezliğinin şiddetini gösterirler.

Goris çoklu organ yetmezliği skoru, Marshall (veya multiple) organ disfonksiyon skoru, Bernard skoru ve SOFA (the sequential organ failure assessment) tanımlanan skorlardandır. Tüm bu skorlamalar, organ yetmezliği gelişen sistemlerin sayısını ve her bir organın işlev bozukluğu derecesini hesaba katar. Ayrıca bazıları inotrop ajanların kullanımını, mekanik ventilasyon ve diyaliz ihtiyacını içerir(85).

Tablo 4. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

Organ Sistemleri	SKOR				
	0	1	2	3	4
Respiratuar (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal (Serum kreatinin mg/dL)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Kardiyovasküler (Sistolik kan basıncı mmHg)	>90	<90 Sıvı tedavisine cevap var	<90 Sıvı tedavisine cevap yok	<90 pH<7,3	<90 pH<7,2

Herhangi bir organ sisteminde skorun >2 olması organ yetersizliğini gösterir. (Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revisions of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102.)

2.3.3.8 Bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (Balthazar skoru):

1990 yılında tanımlanan bu skorlama; nekroz derecesine, inflamasyon ve sıvı koleksiyonlarının varlığına dayalı olarak geliştirilmiştir.

Maksimum skor 10'dur, eğer skor ≥6 ise ciddi hastalık var demektir. Yapılan bir çalışmada nekrozun>%30 olmasıyla mortalite ve morbiditenin arttığı gösterilmiştir(86).

Nekrozun varlığı organ yetmezliğinin gelişmesini tahmin etmek için şart olmayıp, tedavi yaklaşımını değiştirmesi açısından önemlidir (87) Retrospektif bir

çalışmada BT indeksi > 5 olanlar ile <5 olanlar karşılaştırılmıştır. Yüksek puan alan hastaların ölüm riskinin 8 kat, hastanede kalma süresinin 17 kat ve nekrozektomi geçirme riskinin 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (88).

2004 yılında, modifiye BT şiddet indeksi geliştirilmiştir. Balthazar skorunun aksine, puanlamaya ekstrapankreatik komplikasyonları dahil eder. Pankreas nekrozunun (yok, $\leq$ %30 veya > %30) ve peri-pankreatik inflamasyonun (var veya yok) derecesini değerlendirmeyi kolaylaştırır (61).

Her iki BT indeksi APACHE II ile karşılaştırıldığında: Hastalığın şiddetini, girişimsel işlem ihtiyacını ve pankreas enfeksiyonu varlığını daha iyi gösterir (61).

Tablo 5. Modifiye BT şiddet indeksi (89)

	SKOR
Pankreatik İnflamasyon	
Normal pankreas	0
Peripankreatik yağda inflamatuvar değişiklikler ile intrinsik pankreatik değişiklik	2
Pankreatik ya da peripankreatik sıvı koleksiyonu ya da peripankreatik yağ nekrozu	4
Pankreatik Nekroz	
Yok	0
<%30	2
>%30	4
Ekstrapankreatik komplikasyonlar	
Plevral sıvı, asit, vasküler komplikasyonlar, parankimal komplikasyonlar, gastrointestinal sistem etkilenmesi	2

Hafif akut pankreatit 0-2 puan, orta 4-6 puan ve ciddi 7-10 puandır.

2.4 AKUT PANKREATİT DOĞAL SEYRİ VE KOMPLİKASYONLAR

Akut pankreatitli hastaların çoğunda hastalığın şiddeti hafiftir. Komplikasyon veya organ yetmezliği gelişmeden üç ila beş günde iyileşir. Hastaların %20'si orta ve şiddetli pankreatit atağı geçirmektedir. Bu hastalarda lokal veya sistemik komplikasyon ile organ yetmezliği gelişmektedir.

Akut pankreatitte genel mortalite %5 'in altındadır. İnsterstisyel pankreatitli

hastalarda nekrotizan pankreatitli hastalara göre mortalite daha düşüktür (%3' e karşı %17)(90).

Akut pankreatit ile takip edilen hastalarda, tekrarlayan pankreatit atakları görülebilir ve kronik pankreatit gelişebilir (91).

2.4.1 Lokal Komplikasyonlar

Ağrının devam etmesi veya tekrarlaması, ateş, lökositoz ve organ disfonksiyonu gelişmesi durumunda komplikasyonlardan şüphelenilmelidir. Komplikasyonların tespiti için tercih edilmesi gereken test, yüksek çözünürlüklü kontrastlı bilgisayarlı tomografidir (92).

Pankreatitte en sık görülen lokal komplikasyonlar pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonudur. Pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu hastalığın erken döneminde gelişir ve homojen bir görünüme sahiptir. Çoğunlukla bu koleksiyonlar kendiliğinden rezorbe olur. Akut pankreatit başlangıcından dört hafta sonrasında devam eden koleksiyonlardan genellikle psödokist gelişir. Pankreatik psödokistlerin iyi tanımlanmış duvarları vardır.

Nekrotizan pankreatitte, hastalığın başlangıcından dört hafta sonra gelişen sıvı akut nekrotik koleksiyon diye isimlendirilir. Akut nekrotik koleksiyonlar değişik miktarda sıvı ve nekrotik parça içerir. Nekroz sadece parankimde olabileceği gibi peripankreatik de olabilir. Nekroz gelişen hastaların yaklaşık yarısında pankreas parankiminde nekroz saptanmaz. Akut nekrotik koleksiyonlar genellikle dört hafta sonra olgunlaşır ve kapsül gelişir. Bu gelişen patolojiye walled-off nekroz (WON) adı verilir.

Akut pankreatitin diğer lokal komplikasyonları; abdominal kompartman sendromu, intestinal iskemi, dalak veya portal ven trombozu, psödoanevrizmadır(92). Portosplenomezenterik ven trombozu, nekrotizan pankreatitli hastaların yarısında gelişir ve nekroz yokluğunda nadirdir (93).

2.4.2 Sistemik Komplikasyonlar

Atlanta sınıflandırmasına göre akut pankreatitin sistemik komplikasyonları, altta yatan komorbiditenin (Örn: Koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı) alevlenmesidir (94).

2.5 AKUT PANKREATİT TEDAVİSİ

Akut pankreatit yönetimi; tanının doğrulanmasını, uygun triyajı, destekleyici bakımı, komplikasyonların izlenmesini ve tedavisi ile nüksün önlenmesini içerir(31).

İlk yaklaşım: Hastanın vitallerinin yakından takibi, sıvı resüsitasyonu, ağrı palyasyonu ve beslenme desteğidir(92).

Akut pankreatite eşlik eden sistemik immün yanıt, sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvazasyonuna neden olur. Bu da hipovolemi, hipoperfüzyon, organ yetmezliği ve nihayetinde ölüm ile sonuçlanabilir. Hastalığın erken döneminde optimal sıvı tedavisini vermek için hastanın vital bulgularının yakından izlenmesi gerekmektedir.

İki randomize kontrollü çalışmada kontrolsüz sıvı replasman tedavisinin zararlı ve potansiyel ölümcül olduğu gösterilmiştir (95,96).

Mevcut rehberler saatte 5-10 mL/kg intravenöz sıvı verilmesini önermektedir. Sıvı resüsitasyonu için ilk seçenek olarak kristaloid solüsyonların (ringer laktat veya normal salin) tercih edilmesi önerilir (56).Tedaviye istenen yanıtın olduğu: Kalp hızının dakikada 120 atımın altına düşmesi; ortalama arteriyel basıncın 65 ile 85 mmHg arasında, idrar çıkışının 0,5-1,0 mL/kg'dan fazla ve hematokritin %35-44 olması ile anlaşılır (97).

Şiddetli karın ağrısı hastalar için rahatsız edici bir semptomdur. Analjezi için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) basamaklı ağrı tedavisi protokolü tercih edilebilir (98).Etkinlik ve güvenlik açısından üstünlük sağlayan analjezik yoktur fakat opioidler ek analjezik ihtiyacını azaltabilirler (92).

Optimal beslenme desteği bağırsakların bariyer fonksiyonunu korur, bakteriyel translokasyonu inhibe eder ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu azaltır (92).

Hafif şiddetli hastalarda iyileşme hızlı olduğundan genellikle oral alım bir hafta içerisinde başlar. Hastalık başlangıcında ise tek başına intravenöz hidrasyon yeterli olur. Orta derece şiddetli hastalarda beslenme desteği çoğu zaman gereklidir. Beş ile yedi gün içerisinde oral alamayacak hastalarda nazojejunal beslenme (temel veya yarı elemental bir formül kullanarak) total parenteral beslenmeye (TPN) tercih edilmelidir.

Akut pankreatitli hastalarda tip (interstisyel veya nekrotizan) ve hastalık şiddeti (hafif, orta veya şiddetli) fark etmeksizin profilaktik antibiyotik önerilmez. Profilaktik tedavinin morbidite ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. Sadece enfekte pankreatik nekroz için antibiyotik tedavisi önerilmektedir (27).

Akut pankreatit nedeniyle takipli hastaların neredeyse beşte birinde ekstrapankreatik enfeksiyon gelişir (Örn: Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu). Ekstrapankreatik enfeksiyonlar hastanede uzamış yatış ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde, kültürler alınıp enfeksiyonun kaynağına uygun antibiyotik başlanmalıdır. Eğer kültürler negatifse ve hiçbir enfeksiyon kaynağı saptanmadıysa, antibiyotik kesilmelidir.

Biliyer pankreatitli hastalarda rutin ERCP işlemi önerilmez. ERCP, biliyer pankreatit ve kolanjit tanısı olan hastalarda erken dönemde (başvurudan 24 saat içerisinde) yapılmalıdır. İşlem için diğer endikasyonlar: Pankreatite eşlik eden koledok veya ana safra yolu obstrüksiyonudur(27). Bu endikasyonlar için ERCP, başvurudan 72 saat sonrasına kadar ertelenebilir(56).

2.6 AKUT PANKREATİT VE OBEZİTE

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir. Vücut yağ yüzdesini hesaplamak zor olduğu için obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Obezite tanım ve derecelendirmesi beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak " $BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$ " formülü ile hesaplanır (5).

Tablo 6. Yetişkinlerde BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme(5)

GRUPLAR	YETİŞKİNLER (BKİ, kg/m ²)
Zayıf	<18,50
Normal	18,5-24,99
Fazla Kilolu	25,00-29,99
Obez	≥30,00
Hafif Obez	30,00-34,99
Orta Derece Obez	35,00-39,99
Morbid Obez	40,00-49,99
Süper Obez	≥50,00

BKİ, obezite tanısında en sık kullanılan ölçüt olsa da kaba bir orandır ve abdominal yağ kitlesini tam olarak hesaba katmaz. Bel çevresi ölçümü bu açıdan daha duyarlıdır. Abdominal yağ miktarını daha iyi tespit etmek ve kardiyovasküler riski tahmin etmek için avantajlıdır. Ayrıca bel çevresi değerleri cinsiyet, yaş ve kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenmez. Bel çevresi ölçümü süperior iliak kristalar hizasından yapılır. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥96 cm, kadınlarda ≥90 cm; TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥100 cm, kadınlarda ≥90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak değerlendirilmiştir (5).

Visseral adipozite indeksi (VAİ), obezitenin kardiyometabolik komplikasyonlarının riskini gösteren antropometrik parametredir. VAI: Cinsiyete göre değişen, trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) gibi biyokimyasal parametreler ve BKİ ile bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere dayanan bir matematiksel modeldir. Akromegali, tip 2 diyabet, viral hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve polikistik over sendromu olan hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler mevcuttur (5).

$$\text{ERKEK : } VAI = \left(\frac{\text{BEL ÇEVRESİ}}{39.68 + (1.88 \times \text{BKİ})} \right) \times \left(\frac{TG}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{HDL} \right)$$

$$\text{KADIN : } VAI = \left(\frac{\text{BEL ÇEVRESİ}}{36.58 + (1.89 \times \text{BKİ})} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL} \right)$$

Şekil 1. Visseral Adipozite İndeksi (99)

Günümüzde obezite yayılmaya devam eden pandemi gibidir. Dünya genelinde %35 aşırı kilolu ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve %10 obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olduğu saptanmıştır.(100) Obezitenin; Tip 2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, hiperlipidemi (HL), hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite ve depresyon gibi birçok hastalıkta rol aldığı gösterilmiştir (5).

Yapılan çalışmalarda son 30 yılda hem obezite prevalansı hem de akut pankreatit insidansı artmıştır (101).Obezite, akut pankreatit insidansı ve hastalık şiddeti artışında rol almaktadır. Obezite ile artan safra taşları, diyabet, hiperlipidemi, obezite tedavisinde yapılan cerrahi-endoskopik müdahaleler (bariatrik cerrahi, gastrik balon ve duodeno-jejunal bypass) ve kullanılan ilaçlar (örn, inkretin) akut pankreatit insidansını arttırmaktadır. Obezitenin pankreatit şiddetini arttırması ise sitokinler, adipokinler ve doymamış yağ asidi aracılı lipotoksisiteyle açıklanmıştır. Ayrıca, pankreas nekrozunun artışında katkıda bulunur. Peripankreatik yağ nekrozunun, pankreas nekrozundan bağımsız olarak organ yetmezliğini kötüleştirdiği gösterilmiştir (3).

Obezite çeşitli mekanizmalar yoluyla akut dönemde komplikasyonlara katkıda bulunur. Ayrıca bilinmektedir ki, obez hastalarda mikrodolaşım bozukluğu olduğundan doku iskemisine yol açar ve pankreas nekroz boyutu arttıkça enfekte olma riski artar. Göğüs ve diyafram hareketleri kilolu hastalarda daha kısıtlıdır. Respiratör hacimde ve rezidüel fonksiyon kapasitesinde azalma olur. Pulmoner arteriyovenöz şanttaki artış hipoksemiye yol açar. Bu nedenle akut dönemde sık görülen sistemik komplikasyonlardan biri solunum yetmezliğidir. Hipoksemi inflamatuvar yanıtta artışa katkıda bulunur ve hastalık şiddetinin artmasına, organ yetmezliğine, ölüme neden olur(102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğince yürütülmüştür. 2013 yılında Brezilya’da güncellenmiş Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmış olup Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 05/05/2021 tarihinde verilen E2/21/486 sayı numarası ile oy birliği ile kabul görmüştür.

3.1 HASTA SEÇİMİ

Tez çalışması Ankara Şehir Hastanesi Acil Servisine başvuran ve İç Hastalıkları Kliniğine danışılan akut pankreatit tanılı hastalarda 20/05/2021 ile 28/02/2022 tarihleri arasında prospektif ve gözlemsel olarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üzerinde olmak
- Gebelik, kronik karaciğer hastalığı ve malignite tanılarının olmaması
- Akut pankreatit teşhisi için üç kriterden ikisinin (karın ağrısı, amilaz ve/veya lipaz kan parametrelerinin üst değerinden üç kat fazla olması, görüntülemelerin akut pankreatit ile uyumlu olması) karşılamasıdır.

Dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olması
- Gebelik, kronik karaciğer hastalığı ve malignite tanılarının olması
- Akut pankreatit tanısı için kriterleri karşılamaması
- Karın ağrısı başlangıcı ile hastane başvurusu arasında 72 saatten uzun süre olması
- Hastaneye başvurusundan 72 saat içinde abdomen BT ‘sinin olmaması
- Takibinde malignite tanısı alması

- Çalışmaya katılım için hasta ve yakınının gönüllü onamını kabul etmemesidir.

Çalışmaya akut pankreatit tanılı 285 hasta dahil edilmiştir.

3.2 KLİNİK PARAMETRELER

Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. Klinik olarak; yaş, cinsiyet, ek hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kalp ve akciğer hastalığı), hastaneye hangi şikâyet ile başvurduğu, karın ağrısının olup olmadığı, semptomların kaçınıcı saatinde hastaneye başvurduğu, daha önce pankreatit geçirme öyküsü, kronik pankreatit tanısı ile takip edilip edilmediği, alkol ve sigara kullanımı sorgulandı.

Hastaların acil servise başvurusundaki ve 48. saatindeki ateş, tansiyon, nabız, satürasyon değerleri, Glasgow Koma Skalası (GKS) skorları değerlendirildi.

Hastaların yatmış olduğu kliniklerde boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. BKİ ve VAI değerleri hesaplandı.

Yatışı yapılan ve takip edilen klinik tarafından hangi etiyoloji ile takip edildiği, takibinde antibiyotik ihtiyacı ve antibiyotik başlandı ise hangi neden ile başlandığı, kliniğine kolanjit ve akut kolesistitin eşlik edip etmediği, girişimsel işlem ihtiyacı (Örn: ERCP, Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK)) oral alımının tekrar ne zaman başlandığı, hastanede yatış günü, yoğun bakım ihtiyacı, yoğun bakımda yattı ise yatış günü, komplikasyon ve mortalite gelişip gelişmediğine bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların etiyolojik nedenleri; biliyer, etilik, idiopatik, ilaç, post-ERCP, hiperlipidemi, otoimmün, pankreas divisium, anatomik patolojiler, kistik fibrosis ve diğer genetik patolojiler olmak üzere 11 adet alt gruba ayrıldı.

Hastaların epikrizleri ve enfeksiyon kons notları incelenerek antibiyotik alma sebepleri; ampirik, akut kolesistit, kolanjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, post-ERCP, nekroz, WON, enfekte WON, sepsis ve bakteriyemi alt gruplarına ayrıldı.

Komplikasyonlar peripankreatik sıvı koleksiyonu, nekrotik sıvı koleksiyonu, psödokist, WON, portosplenik ven trombozu, psödoanevrizma alt gruplarına alındı. Ekstrapankreatik komplikasyonlar ise altta yatan hastalığın aktivasyonu ve pankreatit ilişkili ARDS, sepsis, septik şok, organ yetmezliği olarak sınıflandırıldı.

Akut pankreatit skorum sistemlerinden; revize Atlanta, APACHE II, APACHE O, SIRS skoru, BISAP ve Modifiye BT şiddet indeksi hesaplandı.

Hastaların tanısı ve yatış süresi boyunca yapılan radyolojik görüntülemeleri incelendi. Ayrıca yapılan ek radyolojik görüntülemeler (USG, BT, MR, MRCP, PAAC, ERCP, EUS) ile komplikasyonlar tarandı. Yapılan görüntülemelere göre hastalar morfolojik olarak interstisyel ve nekrotizan pankreatit olarak iki alt gruba ayrıldı.

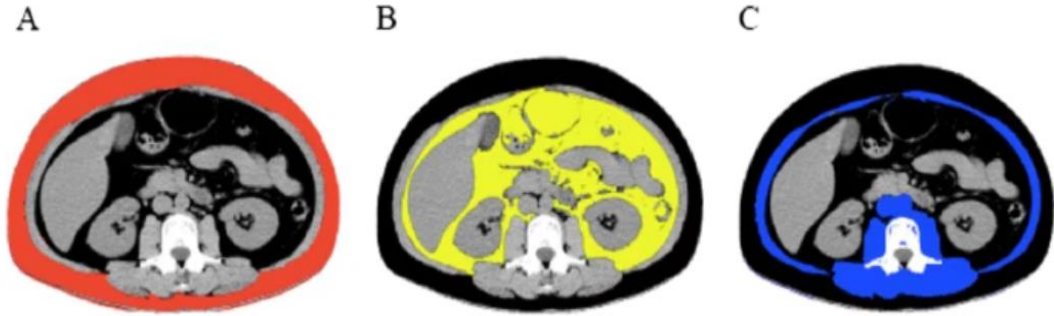
3.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Hastaların acil servise başvurusunda ve yatışında alınan kanlar Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Glukoz, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, amilaz, lipaz, üre, kreatinin, LDH, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, hemogram, CRP, prokalsitonin, d-dimer, kan gazı değerleri, trigliserid, HDL ve LDL değerleri not edildi.

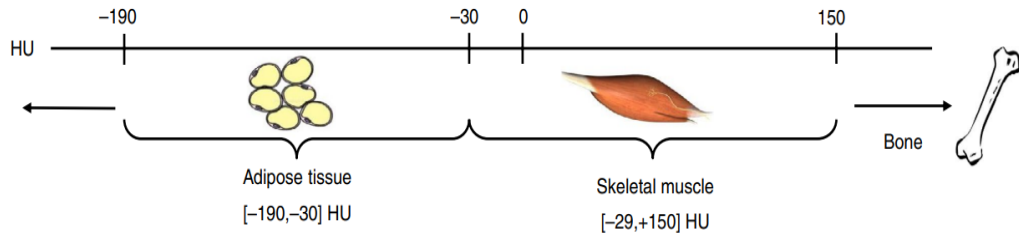
3.4 RADYOLOJİK PARAMETRELER

Hastaların abdomen BT 'leri hasta kliniğine kör olan üç radyolog tarafından incelendi. Hastaların görüntüleri GE revolution CT 512 Slice bilgisayarlı tomografi cihazında elde edildi. İş istasyonunda hastaların görüntülerinden L3 vertebra seviyesinde aksiyel bir kesit seçildi. Aksiyel tomografi görüntülerinde L3 vertebra seviyesinden AW4.7(GE medikal sistemleri) programı kullanılarak iş istasyonunda manuel ROI kullanılarak kas ve yağ dokusu ölçümleri yapıldı. ROI' lerin içindeki alanlar, subkutan adipoz doku için -190 ila -30 Hounsfield units (HU), visseral adipoz doku için -150 ila -50 HU ve kas dokusu için -29 ila 150 HU arasındaki spesifik aralıklarla seçildi. Bu seviyedeki kas ölçümüne psoas, paraspinal ve karın duvarı kasları dahil edildi. Kas ölçümü, BT'nin kontrast fazından etkilendiği için ölçümlerde portal venöz fazda çekilen abdomen BT'ler kullanıldı. Visseral ve

subkutan adipozite, cilt altı yağ dansitesi, erektör kas dansitesi ve kas alanı ölçümleri yapıldı. Tomografi görüntüleri değerlendirilirken akut pankreatitin lokal komplikasyonları ve modifiye abdomen BT şiddet indeksi verileri de kaydedildi.



Şekil 2. L3 vertebra aksiyel kesintinin görüntüsü **A** Subkutan adipozite (kırmızı)
B Visseral adipozite (sarı) **C** Kas alanı (mavi) (103)



Sekil 4. Tek kesitli BT görüntüsünde kas ve yağ dokularının radyodansiteleri Hounsfield unit (HU) birimi kullanılarak ölçülür(104).

3.5 ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız, prospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışmamıza 20 Mayıs 2021 ile 28 Şubat 2022 arasında Ankara Şehir Hastanesi Acil Servise başvuran ve İç Hastalıkları Kliniğine danışılan akut pankreatit tanılı hastalar dahil edildi. Hasta ve yakını çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Hastaların acil servise başvurusunun ilk 72 saat içerisinde çekilen abdomen BT' leri, hastaların kliniği hakkında bilgisi olmayan radyologlar tarafından incelendi. Obezite ve yağlanma düzeyleri ile akut pankreatit ciddiyeti arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmanın birincil sonlanım noktaları: Birleşik sonlanım akut pankreatit ilişkili herhangi bir ciddi klinik olay (Ölüm veya ciddi hastalık veya yoğun bakım

veya nekroz veya komplikasyon) gelişmesidir. İkincil sonlanım noktaları ise ölüm, ciddi hastalık, nekroz ve komplikasyon gelişimi ile yoğun bakım ihtiyacıdır.

Toplam süremiz boyunca 300 hasta toplandı. 15 hasta takibimizde malignite tanısı aldığı için çalışmamızdan çıkarıldı.

3.6 İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada istatistiksel değerlendirme için veri analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 26.0 istatistik programı kullanıldı. Niceliksel sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uyduğu gösterilen sürekli değişkenlerde aritmetik ortalamaları $\pm$ standart sapma (SS) değerleri, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerde medyan (25. ila 75. persentil) ile gösterildi. Niteliksel (nominal) değişkenlerde ise tanımlayıcı istatistikler olgu sayısı ve yüzdesi ile ifade edildi. Sürekli sayısal değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılımlılarda Student-T testi, normal dağılımlı olmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin analizinde ise Pearson'un Ki-Kare testi kullanıldı. 2x2 boyutundaki çapraz tablolarda alanların en az birinde beklenen frekans 5'in altında saptandığı durumlarda bu verilerin karşılaştırılması Fisher'in kesin testi kullanılarak yapıldı. Birincil sonlanım noktasını öngörmede $p < 0,1$ düzeyinde anlamlı bulunan parametreler tek değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ olan parametreler ayrıca kademeli çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi ve bağımsız risk faktörleri saptandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, bu parametreler için %95 güven aralığı (GA) ile göreceli olasılıklar oranı (Odds ratio- OR) hesaplandı. Çok değişkenli modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler için Youden indeks yöntemi ile uygun kesme değerleri belirlendi. Bu uygun kesme değerlerinde duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri (PTD), negatif tahmin değeri (NTD) ve doğruluk hesaplandı ve risk analizi yapıldı. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları için parametrelerin Eğri altındaki alan (EAA) değerleri %95 GA içinde receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ile hesaplandı ve bu değerler ikili olarak karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar için anlamlı farklılık kriteri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4.BULGULAR

4.1 GENEL DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULAR

Araştırmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $53,82 \pm 17,11$ 'dir. Popülasyon 149 (%52,3) kadın, 136 (%47,7) erkek toplam 285 hastadan oluşmaktadır. Hastaların semptom başlangıcından, hastaneye başvuru arasındaki sürenin ortancası 24 (12-72) saattir. 70 (%24,6) hastamızda sigara kullanımı, 30 (%12,6) hastamızda alkol kullanımı mevcuttur.

70 (%24,6) hastamızın tekrarlayan pankreatit öyküsü mevcutken, 25 (%8,8) hastamızın kronik pankreatit tanısı mevcuttur. Ek hastalıklarının dağılımı ise 112 (%39,3) hipertansiyon, 76 (%26,7) diyabetes mellitus, 56 (%19,6) kalp hastalığı, 21 (%7,4) akciğer hastalığı ve 12 (%4,2) kronik böbrek hastalığıydı.

Acil servise başvurusunda bakılan vital bulguların ortanca değerleri: Satürasyon %95 (94-97), nabız 82 atım/dk (73-92), sistolik arter basıncı 125 mmHg (113-140), diyastolik arter basıncı 71 mmHg (62-80), ortalama arter basıncı 90 mmHg (80,67-98,50) idi. 55 (%19,3) hastamız, yatışında SIRS kriterlerini karşılamaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ortanca değeri 165 cm (160-172), kilo ortanca değeri 80 kg (70-89), BKİ ortanca değeri $27,9 \text{ kg/cm}^2$ (25,2-31,4), bel çevresi ortanca değeri 96 cm (88-108), VAI ortanca değeri ise 2,0 (1,34-3,37) olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızda en sık görülen etiyoloji 186 (%65,3) ile biliyer hasta grubuydu. Mikrolitiazis nedeniyle pankreatit geçirdiği saptanan hastalar da biliyer grubuna dahil edildi. Diğer etiyolojik sebepler: 57 (%20) hastada idiopatik, 17 (%6) hastada alkol, 9 (%3,2) hastada hipertrigliseridemi, 5 (%1,8) hastada post-ERCP, 5 (%1,8) hastada pankreas divisum, 2 hastada ilaç ilişkili (enalapril ve valproik asit), 1 hastada pankreasın anatomik anormalliği, 1 hastada otoimmün, 1 hastada kistik fibrozis, 1 hastada ise herediter pankreatiti (SPINK mutasyonu tespit edildi.).

44 (%15,4) hastamızda eşlik eden akut kolesistit, 54 (%18,9) hastamızda eşlik eden kolanjit mevcuttu. Hastalarımızın tekrar beslenme zamanı ortalanca değeri 48 (36-72) saatti.

Genel demografik ve klinik özellikler tablo 7’ de gösterilirken, genel laboratuvar bulguları tablo 8 ‘de gösterilmiştir. Abdomen BT’ de L3 seviyesi aksiyel kesitte yapılan radyolojik ölçüm değerleri tablo 9 ‘da gösterilmiştir.

Tablo 7. Genel Demografik ve Klinik Özellikler	Tüm hastalar N=285 (%)
Patient characteristic	
Cinsiyet n(%)	
Kadın	149 (%52,3)
Erkek	136 (%47,7)
Yaş	53,82 ± 17,11
Boy, cm	165 (160-172)
Kilo, kg	80 (70-89)
BKI, kg/cm ²	27,9 (25,2-31,4)
Bel çevresi, cm	96 (88-108)
VAI	2,0 (1,34-3,37)
Semptom başlangıç zamanı, saat	24 (12-72)
Tekrarlayan pankreatit n(%)	70 (%24,6)
Kronik pankreatit n(%)	25 (%8,8)
Sigara kullanımı n(%)	70 (%24,6)
Alkol kullanımı n(%)	30 (%12,6)
Eşlik eden hastalıklar n(%)	
Hipertansiyon	112 (%39,3)
Diyabetes mellitus	76 (%26,7)
Kalp hastalığı	56 (%19,6)
Akciğer hastalığı	21 (%7,4)
Kronik böbrek hastalığı	12 (%4,2)
Başvuru vital bulguları	
Saturasyon, %	95 (94-97)
Nabız, atım/dak	82 (73-92)
Sistolik arter basıncı, mmHg	125 (113-140)
Diyastolik arter basıncı, mmHg	71 (62-80)
Ortalama arter basıncı, mmHg	90 (80,67-98,50)
SIRS varlığı n(%)	55 (%19,3)
Tekrar beslenme zamanı, saat	48 (36-72)
Eşlik eden akut kolesistit n(%)	44 (%15,4)
Eşlik eden akut kolanjit n(%)	54 (%18,9)
Etiyoloji n(%)	
İdiyopatik	57 (%20,0)
Biliyer (mikrolitiazis dahil)	186 (%65,3)
Alkol	17 (%6)
Hipertrigliseridemi	9 (%3,2)
Post-ERCP	5 (%1,8)
İlaç ilişkili	2 (%0,2)
Pankreas divisum	5 (%1,8)
Pankreasın anatomik anormalliği	1 (%0,4)
Kistik fibrozis	1 (%0,4)
Otoimmün pankreatit	1 (%0,4)
Hereditör pankreatit	1 (%0,4)

Tablo 8. Laboratuvar Bulguları

Parametre	Tüm hastalar N=285 (%)
Beyaz küre (10 ⁹ /L)	11,12 (8,68-14,19)
Nötrofil (10 ⁹ /L)	8,79 (6,49-12,29)
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,16 (0,80-1,73)
Monosit (10 ⁹ /L)	0,51 (0,38-0,66)
Hemoglobin (g/dL)	14,1 (12,95-15,3)
Hematokrit, %	42,9 (29,6-45,6)
Trombosit (10 ⁹ /L)	274 (223-326)
Kan Şekeri (mg/dl)	116 (97-148,5)
BUN (mg/dl)	14,98 (11,94-20,97)
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (0,67-0,99)
Sodyum (mEq/L)	139 (137-140,95)
Potasyum (mEq/L)	4,1 (3,8-4,41)
Kalsiyum (mg/dL)	9,1 (8,7-9,5)
Albumin (g/dL)	44 (41-46,19)
Amilaz (U/L)	916 (384,5-1974)
Lipaz (U/L)	1471 (583,5-2559,5)
ALT (U/L)	118 (28- 354,5)
AST (U/L)	120 (28-318)
ALP (U/L)	123 (86,5- 192,5)
GGT (U/L)	157 (41-390)
Total bilirubin (mg/dL)	1,22 (0,61-2,45)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,5 (0,2-1,29)
LDH (U/L)	317 (243,5-433,5)
CRP (mg/L)	18 (7-48)
Prokalsitonin (µg/L)	0,09 (0,04-0,32)
Trigliserit (mg/dL)	110 (81-164,5)
LDL-C (mg/dL)	94 (74,1-119)
HDL-C (mg/dL)	39 (30-49,5)
Non-HDL-C (mg/dL)	121 (97,45-148)

Tablo 9. BT Bulguları

Parametre	Tüm hastalar N=285 (%)
Cilt Altı Yağ Dansitesi (HU)	-107 (-111-(-100,5))
Subkutan Adipozite (cm ²)	204,08(141,36-272,09)
Visseral Adipozite (cm ²)	144,84 (94,21-203,60)
Erektor Kas Dansitesi (HU)	34,8 (21-44,85)
Kas Alanı (cm ²)	125,63 (107,03-154,46)

4.2 ÖNEMLİ KLİNİK TAKİP PARAMETRELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar morfolojik olarak 251 (%88,1) interstisyel, 34 (%11,9) nekrotizan pankreatit alt tipindeydi.

Komplikasyonlar incelendiğinde 181 (%63,5) hastada komplikasyon yoktu. 104 (%36,5) hastada ise komplikasyon mevcuttu. Lokal komplikasyonlar incelendiğinde peripankreatik sıvı koleksiyonu olan 31 (%10,9) hasta, akut nekrotik koleksiyon olan 10 (%3,5) hasta, psödokist olan 13 (%4,6) hasta, 19 (%6,7) hastada ise WON mevcuttu. Peripankreatik vasküler komplikasyon mevcut olan hastaların 14 'ünde (%4,9) splanknik venöz trombozu ve 1'inde (%0,3) psödoanevrizma saptandı. Sistemik komplikasyon gelişen hasta sayısı 44 (%15,4) 'tü. Hastalarımızın 15'inde (%5,3) görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen plevral effüzyon mevcuttu.

Hastane yatış süresi ortanca değeri 8 (6-12) gündü. Hastaların 39' u (%13,7) en az bir defa yoğun bakımda yatmıştı. Yoğun bakım yatış süresi ortancası 8 (3-14) gündü. Hastalarımızın 7'si (%2,5) yatışı esnasında vazopressör destek aldı.

Hastalarımız ciddiyet için revize Atlanta skorlamasına göre sınıflandırıldı. 184 (%64,6) hasta hafif pankreatit, 81 (%28,4) hasta orta derecede şiddetli pankreatit, 20 (%7) hasta ise ağır şiddetli pankreatit olarak sınıflandırıldı. Takipte 6 (%2,1) hasta ex oldu.

Skorlama sistemlerinden Ranson, BISAP, APACHE II, APACHE O ve modifiye BT şiddet indeksi kullanıldı. Ranson için ortanca değer 2(1-3), BISAP için ortanca değer 1 (0-1), APACHE II için ise ortanca değer 6 (3-9), AOACHE O için ortanca değer 7 (4-11) ve modifiye BT şiddet indeksi ortanca değeri ise 4 (2-4) idi.

Tablo 10. Önemli Klinik Takip Parametreleri

Parametre	Tüm hastalar N=285 (%)
Morfolojik alt tip n(%)	
Interstisyel	251 (%88,1)
Nekrotizan	34 (%11,9)
Komplikasyonlar n(%)	
Yok	181 (%63,5)
Var	104 (%36,5)
Peripankreatik lokal komplikasyonlar	
Peripankreatik sıvı koleksiyonu	31 (%10,9)
Akut nekrotik koleksiyon	10 (%3,5)
Psödokist	13 (%4,6)
WON	19 (%6,7)
Peripankreatik vasküler komplikasyonlar	
Splanknik venöz tromboz	14 (%4,9)
Psödoanevrizma	1 (%0,3)
Sistemik komplikasyonlar	44 (%15,4)
Plevral effüzyon n(%)	15 (%5,3)
Hastane yatış uzunluğu, gün	8 (6-12)
Yoğun bakım yatışı sıklığı	39 (%13,7)
Yoğun bakım yatış uzunluğu, gün	8 (3-14)
Vazopressör destek n(%)	7 (%2,5)
Ciddiyet n(%)	
Hafif	184 (%64,6)
Orta	81 (%28,4)
Ciddi	20 (%7)
Mortalite n(%)	6 (%2,1)
Skorlama sistemleri	
Ranson	2 (1-3)
BISAP	1 (0-1)
APACHE II	6 (3-9)
APACHE-O	7 (4-11)
Modifiye BT şiddet indeksi	4 (2-4)

4.3 PRİMER VE SEKONDER SONLANIM NOKTALARI İÇİN YAĞ İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalarımızın klinik takibinde ölçülen kilo ve bel çevresi ile hesaplanan BKİ ve VAI değerlerinin primer ve sekonder sonlanım noktalarıyla ilişkisi tablo 11’ de incelenmiştir. Birleşik sonlanımda obezite parametrelerin anlamlı olmadığı bulunmuştur. Sekonder sonlanım için bakılan ölüm, ciddi hastalık, yoğun bakım ihtiyacı, nekroz gelişimi, lokal ve total komplikasyon gelişiminde obezite parametrelerinin istatistiksel önemi olmadığı saptanmıştır. Kilo artışı ile sistemik komplikasyonların arttığı gösterilmiştir. (p değeri:0,016) BKİ’ nin sistemik komplikasyonlar gelişmesinde katkısı olduğu tespit edilmiştir. (p değeri: 0,003)

İncelen abdomen BT yağ indekslerinin sonlanım noktaları ile ilişkisi tablo 12’ de gösterilmiştir. BT yağ indeksleri, primer sonlanım ile ilişkili bulunmamıştır. Cilt altı yağ dansitesi; sekonder sonlanım için bakılan yoğun bakım ihtiyacı (p değeri: 0,015), lokal komplikasyon (p değeri: 0,010) ve total komplikasyon (p değeri: 0,047) ile istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Subkutan adipozitenin primer ve sekonder sonlanım için rolü olmadığı gösterilmiş olup visseral adipozitenin mortalitenin (p değeri: 0,018) ve sistemik komplikasyonların (p değeri: <0,001) artışına neden olabileceği gösterilmiştir. Erektör kas dansitesi azaldıkça ciddi hastalık (p değeri: 0,033) ve sistemik komplikasyonlar (p değeri: <0,001) artmıştır. Sarkopeni (kas alanı) ile primer ve sekonder sonlanımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Birleşik sonlanım ile ilişkili olabilecek parametreler tablo 13’ te incelenmiştir. Primer sonlanım gerçekleşen hastaların ortalama yaşı $56,53 \pm 17,77$ iken gerçekleşmeyen hastaların yaşı ortalaması ise $51,90 \pm 16,42$ idi (p değeri: 0,024)

Birleşik sonlanımdan gelişen 118 hastanın 38 ‘inde (%32,2) SIRS varlığı mevcuttu. Yapılan analizde SIRS varlığı komplike hastalık ile ilişkili olarak saptanmıştır (p değeri: <0,001). İstatistiksel olarak, tam kan sayımında bakılan beyaz küre sayısı (p değeri: 0,001), kan glukoz değeri (p değeri: 0,016), BUN (p değeri: <0,001), kreatinin (p değeri: <0,001), CRP (p değeri: 0,003) ve prokalsitonindeki (p değeri: <0,001) artış anlamlı saptandı. Ayrıca, albümin (p değeri: 0,002), LDL-C (p

değeri: 0,006) ve HDL-C (p değeri: 0,009) değerlerinin düşük olmasının hastalıkta ciddi klinik oluşturma riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Tablo 11. Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları İçin Yağ İndekslerinin Karşılaştırılması

Sonlanım noktası	Kilo, kg	BKI, kg/cm ²	Bel çevresi, cm	VAI
Birleşik sonlanım				
Var	80 (70-90,5)	28,4 (25,2-32,12)	96 (89-109)	2,24 (1,50-3,95)
Yok	78 (69-88)	27,5 (25,3-31,2)	96 (88-108)	1,92 (1,26-3,17)
P değeri	0,234	0,345	0,998	0,151
Ölüm				
Var	87 (77,5-120)	29,7 (25,47-49,05)	101(90,75-122,2)	1,33(0,71-3,22)
Yok	80 (70-89)	27,9 (25,2-31,3)	96 (88-108)	2,09 (1,36-3,45)
P değeri	0,089	0,295	0,315	0,180
Ciddi hastalık				
Var	84,5 (71,25-92)	29,75(26,27-33,87)	95 (92-114,5)	2,64 (1,39-4,19)
Yok	78 (69-89)	27,7 (25,2-31,2)	96 (88-108)	2,05(1,33-3,26)
P değeri	0,085	0,072	0,521	0,671
Yoğun bakım ihtiyacı				
Var	80 (70-95)	28 (24,8-32,5)	98 (92-110)	2,71 (1,42-3,76)
Yok	79,5 (69,75-89)	27,9 (25,37-31,2)	96 (88-108)	2,06 (1,33-3,34)
P değeri	0,514	0,808	0,344	0,604
Nekroz gelişimi				
Var	78 (69,25-86,5)	27,8 (24,87-29,7)	95,5(84,75-108)	2,49 (1,53-6,47)
Yok	80 (70-89)	27,9 (25,4-32)	96 (88-108)	2,05 (1,34-3,18)
P değeri	0,530	0,220	0,525	0,053
Lokal komplikasyon				
Var	82 (70-90)	28,1 (25,2-31,25)	96 (89-109)	2,24 (1,48-4,0)
Yok	78 (69-89)	27,8 (25,35-31,55)	96 (88-108)	2,05 (1,33-3,18)
P değeri	0,402	0,877	0,886	0,286
Sistemik komplikasyon				
Var	84 (75-92)	30,3 (27,42-33,12)	96(90,25-108,7)	2,53 (1,51-4,34)
Yok	78 (69-88)	27,4 (25,1-31,2)	96 (88-108)	2,05 (1,32-3,21)
P değeri	0,016	0,003	0,541	0,204
Total komplikasyon				
Var	82 (70-92)	28,85 (25,7-32,27)	96 (89-108,75)	2,24 (1,49-4,16)
Yok	78 (68-87,5)	27,4 (25,1-31,2)	96 (88-108)	1,93 (1,3-3,12)
P değeri	0,055	0,098	0,680	0,145

Tablo 12. Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları İçin BT Yağ İndekslerinin Karşılaştırılması

Sonlanım noktası	Cilt altı yağ dansitesi HU	Subkutan adiposite Cm ²	Visseral adiposite Cm ²	Erektör kas dansitesi HU	Kas Alanı Cm ²
Birleşik sonlanım					
Var	-106 (-110-(-98,75))	179,77(138,49-262,47)	138,13 (90,46-208,93)	32,65 (18,8-45,65)	122,79 (104,76-155,68)
Yok	-108 (-111-(-103))	223,08 (146,82-282,3)	145,6 (96,3-194,84)	36,1 (23,3-44,7)	127,71 (107,98-154,33)
P değeri	0,053	0,063	0,881	0,161	0,347
Ölüm					
Var	-111 (-114,25-(-97))	185,9 (111,22-322,88)	214,3 (179,46-256,26)	12,9 (0,4-32,67)	103,17 (85,13-138,23)
Yok	-107 (-111-(-101))	204,08 (141,45-270,63)	143,75 (92,77-201,07)	35 (22-45)	125,64 (107,45-154,71)
P değeri	0,368	0,768	0,018	0,055	0,063
Ciddi hastalık					
Var	-104 (-110-(-98,25))	179,71 (133,05-262,14)	196,08 (101,23-264,88)	21,45 (9,55-42,52)	111,76 (92,27-142,64)
Yok	-108 (-111-(-102))	204,19 (141,95-274,47)	143,75 (93,47-195,06)	35 (22,15-45,2)	126,09 (107,72-154,8)
P değeri	0,170	0,349	0,087	0,033	0,076
Yoğun bakım ihtiyacı					
Var	-103 (-110-(-96))	178,06 (113,84-279,12)	112,73 (70,82-207,45)	29,3 (16-44)	119,8 (104,26-140,05)
Yok	-108 (-111-(-102))	207,02 (143,57-271,36)	148,36 (96,76-202,15)	35,8 (22,07-45,15)	126,3 (107,76-155,14)
P değeri	0,015	0,228	0,276	0,202	0,064
Nekroz gelişimi					
Var	-105,5(-110-(-95,75))	180,07(138,49-234,83)	135,54 (81,21-193,21)	38,2 (22,8-47,25)	119,91 (102,23-157,2)
Yok	-108 (-111-(-102))	210,36 (143,26-281,11)	145,83 (96,3-206,26)	34 (20,7-44)	125,64 (107,45-154,33)
P değeri	0,100	0,126	0,474	0,214	0,630
Lokal komplikasyon					
Var	-105 (-110-(-99))	180,07 (139,17-264,15)	134,32 (70,51-190,62)	36 (24,15-45,95)	133,54 (107,36-160,13)
Yok	-108 (-111-(-102,5))	210,36 (143,54-280,66)	148,41 (96,86-211,72)	34 (18,8-44,15)	125,13 (106,87-151,91)
P değeri	0,010	0,214	0,175	0,125	0,425
Sistemik komplikasyon					
Var	-106 (-111-(-99))	179,77 (145,09-264,06)	205,88 (136,75-257,86)	20,1 (8,15-37,82)	124,51 (110,27-155,29)
Yok	-107 (-111-(-102))	209,3 (141,23-287,65)	138,24 (85,84-189,07)	36 (24,05-46)	125,64 (106,87-154,46)
P değeri	0,602	0,452	<0,001	<0,001	0,960
Total komplikasyon					
Var	-106 (-110-(-99))	183,46 (141,32-264,15)	150,88 (95,03-217,38)	32,65 (18,8-44)	125,38 (106,92-155,29)
Yok	-108 (-111-(-102,5))	216,58 (141,81-281,70)	143,75 (93,47-192,49)	36,1 (23,15-45,5)	125,64 (107,03-154,46)
P değeri	0,047	0,284	0,438	0,093	0,780

Tablo 13. Birleşik Sonlanım Noktası İle İlişkili Olabilecek Parametrelerin Karşılaştırmaları

Parametre	Birleşik sonlanım (+) n=118 (%41,4)	Birleşik sonlanım (-) n=167 (%58,6)	P değeri
Erkek cinsiyet n(%)	64 (%54,2)	72 (%43,1)	0,064
Yaş	56,53 ± 17,77	51,90 ± 16,42	0,024
Boy, cm	166 (161,5-172,25)	165 (160-172)	0,631
Kilo, kg	80 (70-90,5)	78 (69-88)	0,234
BKI, kg/boy ²	28,4 (25,2-32,12)	27,5 (25,3-31,2)	0,345
Bel çevresi, cm	96 (89-109)	96 (88-108)	0,998
VAI	2,24 (1,5-3,95)	1,92 (1,26-3,17)	0,151
Semptom başlangıç zamanı, saat	30 (12-72)	24 (12-72)	0,634
Tekrarlayan pankreatit n(%)	33 (%28)	37 (%22,2)	0,262
Kronik pankreatit n(%)	7 (%5,9)	18 (%10,8)	0,154
Nabız, atım/dak	84 (75-96,25)	81 (72-90)	0,025
Ortalama arter basıncı, mmHg	91,67 (80,83-100)	88,67 (80,67-96,67)	0,164
SIRS varlığı n(%)	38 (%32,2)	17 (%10,2)	<0,001
Tekrar beslenme zamanı, saat	48 (48-72)	48 (36-72)	0,077
Eşlik eden akut kolesistit n(%)	18 (%15,3)	26 (%15,6)	0,942
Eşlik eden kolanjit n(%)	24 (%20,3)	30 (%18)	0,614
Safra taşı etiyojisi n(%)	76 (%64,4)	110 (%65,9)	0,799
Beyaz küre (10 ³ /μL)	12,37 (9,36-15,63)	10,53 (8,47-13,27)	0,001
Hematokrit (%)	42,95 (39,25-46,42)	42,7 (39,9-45,4)	0,974
Trombosit (10 ⁹ /μL)	273 (221-330)	274 (224-322)	0,933
Kan şekeri (mg/dl)	124 (102,75-164,5)	110 (94-138)	0,016
BUN (mg/dl)	16,97 (12,98-25,39)	14 (10,9-17,97)	<0,001
Kreatinine (mg/dl)	0,90 (0,73-1,26)	0,73 (0,64-0,89)	<0,001
Kalsiyum (mg/dL)	9,1 (8,6-9,5)	9,1 (8,7-9,5)	0,611
Albumin (g/dL)	43 (39,59-45,51)	44,61 (42-46,53)	0,002
Amilaz (U/L)	1234 (461-2287,25)	790 (338-1778)	0,111
Lipaz (U/L)	1714 (605,25-2900,75)	1293 (582-2348)	0,127
ALT (U/L)	87 (25-314,25)	152 (30-360)	0,144
AST (U/L)	102 (27,75-324)	127 (30-317)	0,768
ALP (U/L)	123,5 (85,75-190)	121 (87-201)	0,977
GGT (U/L)	162 (32-392,75)	157 (49-389)	0,673
Total bilirubin (mg/dL)	1,15 (0,7-2,7)	1,23 (0,6-2,37)	0,946
LDH (U/L)	328,5 (256-496,75)	303 (237-426)	0,145
CRP (mg/L)	27,5 (9-82)	14 (6-39)	0,003
Prokalsitonin (μg/L)	0,14 (0,05-0,51)	0,07 (0,03-0,2)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	112 (84,5-162,75)	108 (77-165)	0,253
LDL-C (mg/dL)	91,1 (68,2-111,65)	97,8 (79-124)	0,006
HDL-C (mg/dL)	38,35 (28-47,2)	40 (32-51)	0,009
Non-HDL-C (mg/dL)	120 (95,75-139,88)	121 (98-152)	0,169
Cilt altı yağ dansitesi (HU)	-106 (-110- (-98,75))	-108 (-111- (-103))	0,053
Subkutan adipozite (cm ²)	179,77 (138,49-262,47)	223,08 (146,82-282,3)	0,063
Visseral adipozite (cm ²)	135,54 (71,69-205,10)	144,84 (92,42-194,26)	0,759
Erektör kas dansitesi (HU)	32,65 (18,8-45,65)	36,1 (23,3-44,7)	0,161
Kas Alanı (cm ²)	122,79 (104,76-155,68)	127,71 (107,98-154,33)	0,347

4.4 BİRLEŞİK SONLANIM NOKTASI İÇİN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ

Birleşik sonlanım noktası için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Buna göre, birçok parametre tek değişkenli analizde primer sonlanım ile ilişkili iken, SIRS varlığı, BUN, CRP, HDL-C ve cilt altı yağ dansitesi çok değişkenli analizde birleşik sonlanım için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14. Birleşik Sonlanım Noktası İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Parameter	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Erkek cinsiyet	1,564 (0,973-2,513)	0,065		
Yaş	1,016 (1,002-1,031)	0,025		
Nabız	1,019 (1,002-1,035)	0,026		
SIRS varlığı	4,191 (2,226-7,893)	<0,001	3,211 (1,609-6,410)	0,001
Tekrar beslenme zamanı	1,010 (0,999-1,021)	0,081		
Eşlik eden akut kolesistit	0,976 (0,508-1,876)	0,942		
Eşlik eden kolanjit	1,166 (0,641-2,119)	0,615		
Beyaz kan hücresi	1,104 (1,044-1,167)	0,001		
Kan glukozu	1,005 (1,001-1,010)	0,021		
BUN	1,071 (1,038-1,105)	<0,001	1,054 (1,021-1,088)	0,001
Kreatinin	4,160 (1,908-9,070)	<0,001		
Albumin	0,912 (0,862-0,964)	0,001		
CRP	1,008 (1,003-1,012)	0,001	1,005 (1,001-1,010)	0,025
Prokalsitonin	1,012 (0,989-1,035)	0,326		
LDL-C	0,990 (0,983-0,997)	0,005		
HDL-C	0,981(0,966-0,996)	0,014	0,981 (0,965-0,997)	0,018
Cilt altı yağ dansitesi	1,030 (1,004-1,057)	0,024	1,033 (1,004-1,063)	0,025
Subkutan adipozite	0,998 (0,996-1,000)	0,108		

4.5 BİRLEŞİK SONLANIM NOKTASI İÇİN BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİNİN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI

Birleşik sonlanım noktası için bağımsız risk faktörleri olan BUN, CRP, HDL-C ve cilt altı yağ için Youden metoduna göre uygun kesme değerleri sırasıyla 22 mg/dL, 87 mg/L, 42 mg/dL ve -103,5 HU olarak belirlendi. Buna göre SIRS olanlar olmayanlara göre yaklaşık 4,2 kat (OR: 4,2; %95 GA: 2,2-7,9), BUN $\geq$ 22 mg/dL

olanlar olmayanlara göre 5,2 kat (OR:5,2; %95 GA: 2,8-9,8), CRP $\geq$ 87 mg/L olanlar olmayanlara göre 3,6 kat (OR:3,6; %95 GA: 1,8-7,1), HDL-C $\leq$ 42 mg/dL olanlar olmayanlara göre 1,9 kat (OR:1,9; %95 GA: 1,2-3,3) ve cilt altı yağ dansitesinin mutlak değerinin $\leq$ 103,5 HU olanlar olmayana göre 1,8 kat (OR:1,8; %95 GA: 1,1-2,9) artmış birleşik sonlanım riskine sahipti. Tablo 15'te bağımsız öngörücüleri tahmin performanslarını göstermektedir.

Tablo 15. Birleşik Sonlanım Noktası İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Uygun Kesme Değerlerindeki Tahmin Performansları

Değişken	Kesme değeri	OR (%95 GA)	Duyarlılık	Özgüllük	PTD	NTD	Doğruluk
SIRS varlığı	-	4,2 (2,2-7,9)	%32,2	%89,8	%69,1	%65,2	%65,9
BUN	22 mg/dL	5,2 (2,8-9,8)	%37,3	%89,8	%72,1	%67,0	%68,1
CRP	87 mg/L	3,6 (1,8-7,1)	%24,6	%91,6	%67,4	%63,2	%63,8
HDL-C	42 mg/dL	1,9 (1,2-3,3)	%69,5	%46,7	%48,0	%68,4	%56,1
Cilt altı yağ dansitesi	-103,5 HU	1,8 (1,1-2,9)	%39,8	%73,1	%51,1	%63,2	%59,3

PTD: pozitif tahmin değeri, NTD: negatif tahmin değeri

4.6 İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN CİLT ALTI YAĞ DANSİTESİNİN UYGUN KESME DEĞERLERİNDEKİ TAHMİN PERFORMANSLARI

Cilt altı yağ dansitesinin -103,5 HU kesme değerinde ikincil sonlanım noktaları için tahmin performansları hesaplandı. Buna göre cilt altı yağ dansitesi ölümü, ciddi hastalığı, nekroz gelişimini, sistemik komplikasyonları ve total komplikasyonları anlamlı şekilde tahmin etmemiştir. Yoğun bakım ihtiyacı ve lokal komplikasyon gelişimini anlamlı şekilde tahmin etti (sırasıyla, OR: 3,2; %95 GA: 1,6-6,5 ve OR:1,9; %95 GA:1,1-3,4). Tablo 16, cilt altı yağ dansitesinin uygun kesme değerlerindeki tahmin performanslarını göstermektedir.

Tablo 16. Cilt Altı Yağ Dansitesinin Uygun Kesme Değerinde* İkincil Sonlanım Noktaları İçin Tahmin Performansı

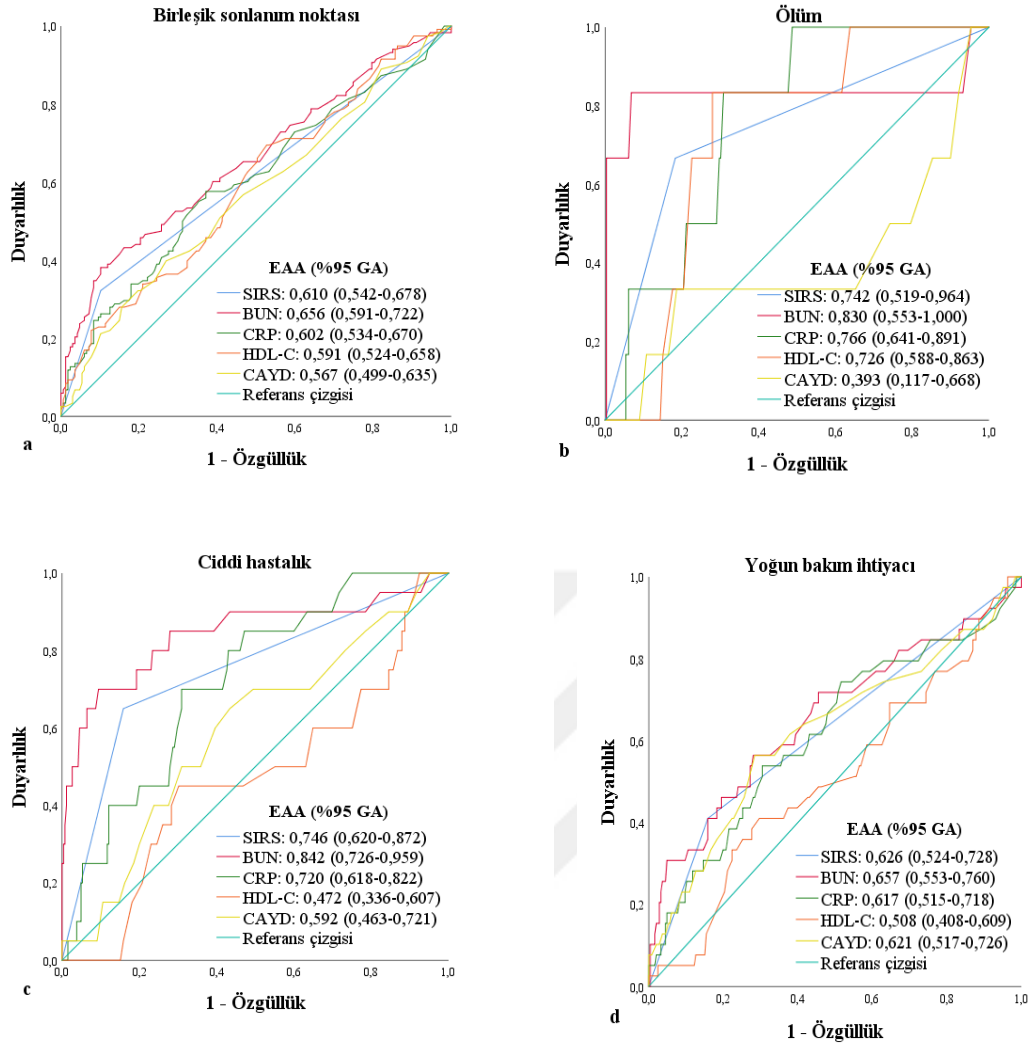
Değişken	OR (%95 GA)	Duyarlılık	Özgüllük	PTD	NTD	Doğruluk
Ölüm	1,1 (0,2-5,8)	%33,3	%67,7	%2,2	%97,9	%67,0
Ciddi hastalık	2,2 (0,9-5,6)	%50,0	%69,1	%10,9	%94,8	%67,7
Yoğun bakım ihtiyacı	3,2 (1,6-6,5)	%56,4	%71,5	%23,9	%91,2	%69,5
Nekroz gelişimi	2,0 (0,9-4,2)	%47,1	%69,7	%17,4	%90,7	%67,5
Lokal komplikasyon	1,9 (1,1-3,4)	%43,4	%71,8	%35,9	%77,7	%64,2
Sistemik komplikasyon	1,2 (0,6-2,4)	%36,4	%68,5	%17,4	%85,5	%63,5
Total komplikasyon	1,7 (0,9-2,8)	%39,4	%71,8	%44,6	%67,4	%60,0

*Uygun kesme değeri -103,5 HU

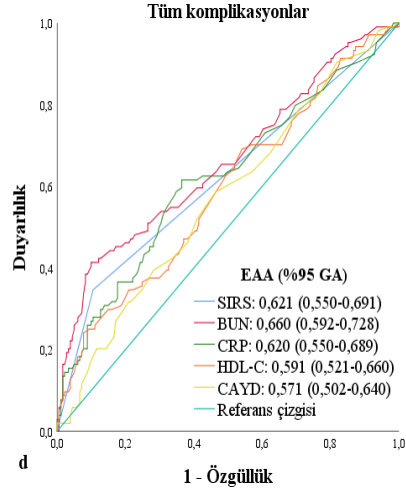
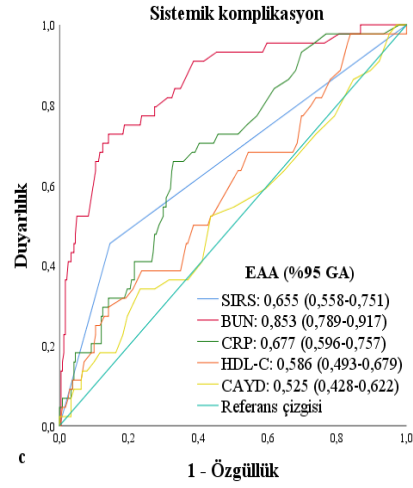
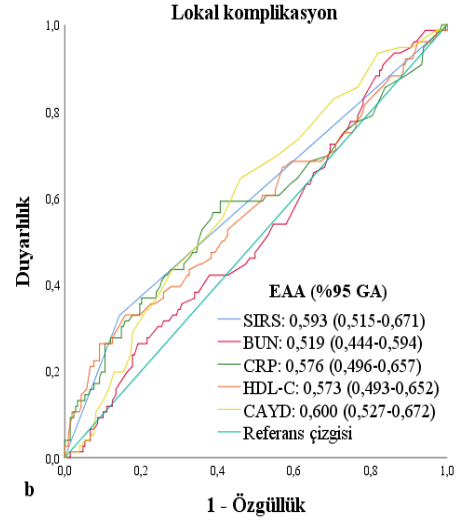
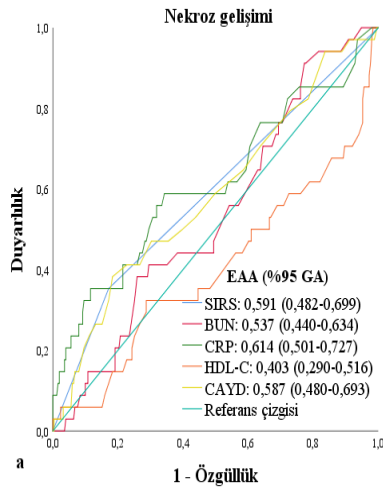
PTD: pozitif tahmin değeri, NTD: negatif tahmin değeri

4.7 SIRS, BUN, CRP, HDL-C VE CİLT ALTI YAĞ DANSİTESİNİN BİRİNCİL VE İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İÇİN EAA DEĞERLERİ

Birincil ve ikincil sonlanım için SIRS, BUN, CRP, HDL-C ve cilt altı yağ dansitesinin ROC eğrisi analizi ile EAA değerleri hesaplandı. Buna göre cilt altı yağ dansitesinin birleşik sonlanım için EAA değeri 0,567 (%95 GA: 0,499-0,635) idi. Sekonder sonlanım için bakılan ölüm EAA değeri:0,393 (%95 GA:0,117-0,668), ciddi hastalık EAA değeri:0,592 (%95 GA:0,463-0,721), yoğun bakım EAA değeri:0,621 (%95 GA:0,517-0,726), nekroz gelişimi EAA değeri:0,587 (%95 GA:0,480-0,693), lokal komplikasyon EAA değeri:0,6 (%95 GA:0,527-0,627), sistemik komplikasyon EAA değeri:0,525 (%95 GA:0,428-0,693) ve total komplikasyon EAA değeri:0,571 (%95 GA:0,502-0,602) saptandı. Bakılan diğer parametrelerin sonlanım noktaları için ROC eğrileri ve EAA değerleri Şekil 4 ve 5 'da gösterilmiştir.



Şekil 4. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları için SIRS, BUN, CRP, HDL-C ve CAYD’ nin tahmin performansları, **(a)** birleşik sonlanım noktası, **(b)** ölüm, **(c)** ciddi hastalık, ve **(d)** yoğun bakım ihtiyacı için.



Şekil 5. İkincil sonlanım noktaları için SIRS, BUN, CRP, HDL-C ve CAYD' nin tahmin performansları, **(a)** nekroz gelişimi, **(b)** lokal komplikasyon, **(c)** sistemik komplikasyon ve **(d)** tüm komplikasyonlar için.

5.TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreasın akut inflamasyonudur ve yıllık görülme oranı son 20 yılda artmıştır. 2012 yılında revize edilen Atlanta sınıflaması ile ciddiyeti hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılır. Sınıflamada ciddiyet ayrımı komplikasyonların varlığı, organ yetmezliğin gelişmesi ve organ yetmezliğinin ne kadar sürdüğüne göre yapılır. Hastalık genellikle hafif şiddette seyreder, hastanede yatış süresi kısadır ve sekel bırakmadan iyileşir. Orta ve ciddi seyreden vakaların oranı yaklaşık olarak %20-30 'dur. Akut pankreatitin mortalitesi %5 'in altında olmasına rağmen orta ve ciddi pankreatitlerde mortalite daha yüksektir(79). Ayrıca uzamış hastane yatışı, yoğun bakım ihtiyacı ve komplikasyonlar için tıbbi ve girişimsel işlem ihtiyacı nedeniyle maddi kayba da neden olur(105). Hastalığın şiddetini erken dönemde tahmin etmek ve önlemler almak için skorlama sistemleri geliştirilmiştir. (Örn: Ranson, BİSAP, APACHE gibi) Skorlamalar dışında hastalık seyrini öngörmek için birçok biyokimyasal parametrelerden, klinik bulgulardan ve görüntüleme yöntemlerinden ipuçları elde edilmeye çalışılmıştır. Akut pankreatit ile ilgili yaklaşık 75.000 çalışmayla literatüre katkıda bulunulmuştur. Biz de çalışmamızda akut pankreatit ilişkili herhangi bir ciddi klinik olayla ilişkili faktörleri inceledik. Buna göre, başvuruındaki SIRS varlığı, $BUN \geq 22$ mg/dL, $CRP \geq 87$ mg/L, $HDL-C \leq 42$ mg/dL ve cilt altı yağ dansitesinin mutlak değerinin $\leq 103,5$ HU olmasının akut pankreatit ilişkili ciddi klinik olaylar için bağımsız risk faktörü olduğunu bulduk.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), düzensiz inflamasyonun neden olduğu klinik sendromdur. Nabız, solunum, ateş ve hemogramda bakılan beyaz kan hücre sayısındaki iki veya daha fazla anormallik olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyonla ilgili olan veya olmayan durumlarda ortaya çıkabilir. Enfeksiyonla ilişkisi olmayan hastalıklardan bazıları: Vaskulitler, tromboemboli, yanıklar, ameliyatlar, otoimmün hastalıklar ve pankreatittir (106). Erken aşamada SIRS varlığı hastalıkların prognozu açısından bilgi verir. Travma, şiddetli yanık ve akut böbrek hasarı için tedavinin planlanmasında yol göstericidir. SIRS, akut pankreatitte de sık görülür. Akut pankreatitte lokal inflamasyon asiner hücre hasarı ile başlar. SIRS gelişimine aktive pankreas enzimleri ve inflamasyonlu pankreas dokusundan dolaşıma salınan sitokinler katkıda bulunur(19). Ek olarak, akut pankreatite eşlik

eden hipovolemi, bağırsak iskemisine yol açar, bakteriyel translokasyon ve endotoksemi SIRS gelişmesinde etkilidir (107). SIRS, akut pankreatit şiddetini tahmin etmek için kullanılan skorlama sistemlerinden biridir(108). Khanna ve arkadaşlarının akut pankreatitte kullanılan skorlama sistemlerini karşılaştırdığı çalışmada kabul sırasında SIRS varlığının şiddetli akut pankreatiti tahmin etmede %80,6 duyarlılığa ve %65,9 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (109). Güncel rehberler, akut pankreatit yönetiminde risk değerlendirmesi için SIRS kriterlerinin kullanılmasını önermektedir. 2013 Amerikan Gastroenteroloji Koleji Akut Pankreatit Yönetimi Kılavuzu: SIRS kriterlerini karşılan hastaların mümkün olduğunca yoğun bakım ünitelerinde takip edilmesini, kardiyak ve renal açıdan hastanın yakın takibi ile agresif hidrasyonunu önermektedir(110). 2019 World Journal of Emergency Surgery (WSES) ‘de yayınlanan ciddi pankreatit rehberinde organ yetmezliğinden önce belirgin inflamatuvar yanıtın geliştiği, SIRS varsa hastanın organ yetmezliğine ilerleme riski olduğu ve durumu düzeltmek için her türlü girişimin yapılması gerektiği hatırlatılmaktadır (27). Hastaneye başvuru gününde SIRS kriterlerinden üç veya dördünü karşılayan vakaların daha ciddi hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mofidi ve Duff ‘un çalışmasında kabulünden itibaren kalıcı SIRS kriterlerini karşılayan, başvuruda SIRS bulguları olan sonrasında genel durumu düzelen ve SIRS kriterlerini karşılamayan gruplar karşılaştırıldığında mortalite sırası ile %25, %8 ve %0 tespit edilmiş(111). 2020 Journal of Gastrointestinal Surgery ‘de yayınlanan Tan ve Yang ‘a ait yazıda uzun süre SIRS bulguları devam eden akut pankreatitli hastalarda enfekte pankreatik nekrozu gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (112). Hastaneye başvurusunda ve takibinde SIRS kriterlerini karşılayan hastalarda daha yüksek oranda organ yetmezliği ve komplikasyon geliştiği, hastalığın daha şiddetli olduğu, yoğun bakım ihtiyacının arttığı ve daha mortal seyrettiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da başvuruda SIRS varlığı, primer ve sekonder sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. SIRS gelişen hastaların komplike olma riskinin 4 kat arttığı tespit edilmiştir.

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından IL-1 ve IL-6’ya yanıt olarak sentezlenen akut faz reaktanlarından biridir. Ucuz ve çoğu merkezde bulunan hazır testtir. CRP deki artış akut pankreatitin ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Akut pankreatit semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 72 saat içinde bakılan CRP’ nin

150 mg/L ‘den yüksek olmasının, hastalığın komplike seyredeceğini öngörmede duyarlılığı %85’ tir. Yüksek CRP düzeylerinin saptanması şiddetli pankreatit için duyarlı olsa da hastalığa özgü değildir. Kolanjit, akut kolesistit ve pnömoni gibi diğer inflamasyon nedenlerinin de değerlendirilmesi ve ekarte edilmesi gerekmektedir (77). 2016’da Kanada’ da yayınlanan akut pankreatit yönetim rehberinde başvurudan itibaren ilk 72 saat boyunca günlük CRP değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalığın başlangıcından sonraki ilk 72 saat içinde CRP nin 180 mg/L ‘den yüksek değerde olması ise nekroz ile ilişkilendirilmiştir(113). 2022’ de Anestezi ve Yoğun Bakım dergisinde yayınlanan ciddi pankreatit yönetimi ile ilgili rehberde yoğun bakımda takip edilen ciddi pankreatitli hastalarda enfekte pankreas nekrozu tanısı için CRP, prokalsitonin ve abdomen BT ‘nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (114). Çalışmamızda ise başvurudaki CRP değeri sonlanım noktaları için birçok analizde anlamlı bulunmuştur. CRP için kesme değeri 87 mg/L tespit edilmiştir. $CRP \geq 87$ mg/L olan vakalarda olumsuz olay gelişme riskinin 3,5 kat arttığı gösterilmiştir.

Rutin olarak bakılan kan üre azotu (BUN) ve hematokrit, intravasküler hacim değişiklikleri hakkında bilgi veren laboratuvar testleridir. Akut pankreatitin erken döneminde verilen sıvı tedavisine yanıtın takibinde kullanılması önerilmektedir. Amerika da 69 hastanenin katıldığı kohort çalışmasında BUN değerinin, akut pankreatitte mortaliteyi tahmin etmede en güvenilir laboratuvar testi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada BUN’daki 5 mg/dL ‘lik her artış ölüm riskindeki 2,2 kat artışla ilişkili bulunmuştur. Hastaneye yatışın ilk 24 saatindeki BUN değerindeki azalma ile mortalitenin de azaldığı tespit edilmiştir. BUN değeri yüksek olan hastaların, hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu ve yoğun bakım ünitesine ihtiyacın daha fazla olduğu saptanmıştır(115). 2019 WSES ciddi pankreatit rehberinde BUN >20 mg/dL ‘nin mortalite için bağımsız bir öngörücü olduğu belirtilmiştir (27). Çalışmamızda birleşik sonlanım için BUN kesme değeri 22 mg/dL tespit edildi. Herhangi bir ciddi klinik olay, ölüm, ciddi hastalık, yoğun bakım ihtiyacı ve komplikasyon gelişimini tahmin etmede iyi performansa sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 4,5). Komplike hastalık için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Kritik hastalığın erken evrelerinde total kolesterol ve lipoprotein konsantrasyonların azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir(116)(117).SIRS

gelişmesinde rol alan endotoksinlerin nötralizasyonunda lipoproteinler görev almaktadır. Ayrıca HDL-C'nin antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri mevcuttur(118). Bu nedenle kritik hastalarda en erken düşüş paterni HDL-C'de olur. 2015'de yayınlanan Peng ve arkadaşlarının yoğun bakımda takip edilen ciddi pankreatitli hastalarda yaptığı çalışmada; düşük HDL seviyesi olan vakalarda inflammatuar sitokinlerin daha yüksek değerlerde olduğu, kalıcı organ yetmezliği ve enfekte nekrozun daha sık görüldüğü, mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır. HDL-C'nin kalıcı ve geçici organ yetmezliğini ayırt etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir(119). 2018'de Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaneye yatışın ilk 48 saatinde bakılan APO-A ve HDL-C düzeyleri skorlama sistemleri ile birlikte değerlendirildiğinde akut pankreatitin komplike seyredeceğini öngörmüştür. Aynı çalışmada HDL-C, kalıcı organ yetmezliği için yüksek tahmin değerine sahip bulunmuştur(120). 2022'de Jiang ve arkadaşlarının yayınında akut pankreatitli hastalar trigliserid, LDL-C, HDL-C, APO A-B açısından değerlendirilmiş lipid parametreleri: Ciddi hastalık, plevral effüzyon, modifiye BT şiddet indeksi, hastane yatış süresinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır(121). Bizim çalışmamızda da diğer yayınlardaki gibi HDL-C'nin, birleşik sonlanım için bağımsız risk faktörü saptanmıştır. HDL-C değerinin 42 mg/dL ve altında olması olumsuz olay için 2 kat risklidir.

Günümüzde artan obezite ve obezite tedavisinde kullanılan yöntemler ile akut pankreatit görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Obezitenin tanımı WHO ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğine (TEMD) göre vücutta aşırı yağ birikimidir. Vücuttaki yağı tahmin etmek ve dünya genelinde standartlaştırmak için BKİ kullanılmaktadır.

2011 yılında yapılan meta-analizde obezitenin akut pankreatit ciddiyeti, lokal-sistemik komplikasyon ile mortalite artışındaki rolü değerlendirilmiştir. 939 hastayı kapsayan bu çalışmada kilolu hastalarda ciddi pankreatit insidansının, lokal komplikasyonların ve mortalitenin arttığı saptanmıştır. Normal kilolu ve obez hastalar arasında sistemik komplikasyon açısından fark tespit edilmemiştir(122). 2015 yılında Pancreatology dergisinde yayınlanan derlemede obezitenin, lokal ve sistemik komplikasyon, hastalık ciddiyeti ve mortalite için prognostik rolü olduğu fakat organ yetmezliği ve mortalite için bağımsız risk faktörü olmadığı gösterilmiştir

(123). 2018’ de 1302 hastanın dahil edildiği meta-analizde ise obezite, organ yetmezliği gelişimi ile ilişkili ancak, nekroz ve mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır(124).

2022 de İnce ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada aşırı kilolu ve obez pankreatitli hastalarda komplikasyonlar, mortalite, uzun hastane yatışı ve girişimsel işlem ihtiyacı daha fazla gözlenmiştir. Revize Atlanta ve BT şiddet indeksine (Balthazar) BKİ ‘nin dahil edilmesi skorlama sistemlerinin tahmin başarısını arttırmamıştır(125). Obezitenin dahil edildiği şiddet skorlarından APACHE-O ‘nun da APACHE II ‘den farkı olmadığı 102 hastanın prospektif çalışma ile gösterilmiştir(126). 2019’ da yayınlanan 482 hastanın katıldığı çalışmada obezite varlığının, şiddetli pankreatit riskini arttırdığı, bu vakalarda yatış süresinin uzadığı ve maliyetin arttığı gösterilmiştir. Obez hastalar için tedavi algoritmaları geliştirilmesi gerektiğine dikkat çekmiştir(102). European Geriatric Medicine ‘da yayınlanan 65 yaş üstü akut pankreatitli hastalarda obezitenin mortalite ve komplikasyon artışına neden olmadığı saptanmıştır(127).İsveç ‘te yapılan 68,158 kişinin yaklaşık 12 yıl takip edildiği toplum bazlı prospektif kohort çalışmasında, BKİ ‘nin akut pankreatitte ölümü öngörmediği ve abdominal adipozitenin akut pankreatit için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (128,129). Büyük popülasyonların olduğu farklı çalışmalarda, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda obezite için farklı parametreler kullanılmış olup boy, kilo, BKİ ve bel çevresi primer sonlanım ile anlamlı bulunmadı. Sistemik komplikasyonların istatistiksel olarak BKİ ile ilişkili olduğu gösterildi.

VAİ, visseral yağ dokusunun kütlesini ve disfonksiyonunu tahmin etmek için oluşturulmuştur. VAİ ‘nin kullanıldığı ilk çalışmalar insulin direnci ve kardiyometabolik riskle ilgilidir(130). Tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve polikistik over sendromu gibi hastalıklarla yapılan çalışmalarda anlamlı bulunmuştur. Literatürü taradığımızda akut pankreatit ve VAİ ilişkisini inceleyen bir çalışma olduğunu saptadık. 2022’ de Xia ve arkadaşlarının hiperlipidemiye bağlı akut pankreatitli vakalarda yaptığı çalışmada VAİ değerinin yüksek olması kötü prognoz göstergesi olarak bulunmuştur(131). Çalışmamız VAİ değerinin, akut pankreatit şiddeti ve komplikasyonlar ile ilişkisini etiyoloji fark etmeksizin prospektif inceleyen ilk çalışmadır. VAİ değerinin; hastalık

ciddiyeti, nekroz gelişimi, yoğun bakım ihtiyacı, ölüm ve komplikasyonları öngörmede yeterli olmadığı saptandı.

BKİ ile birlikte kullanılan bel çevresi ölçümleri ve VAI; trunkal ve visseral obezite arasında ayrımı net yapamaz. Son yıllarda sarkopenik obezite ile ilgili visseral yağ dokusu, deri altı yağ dokusu, iskelet kas dokusu ve bunların oranları gibi parametreler ilgili birçok çalışma yapılmıştır (103).

2012’ de World Journal of Surgery’ de yayınlanan 62 hastanın katıldığı araştırmada abdomen BT’ nin L1 seviyesindeki visseral, subkutan ve total yağ dokusunun akut pankreatit ciddiyeti, komplikasyon ve hastane yatış süresi üzerindeki rolleri araştırılmıştır. Visseral yağ dokusu, hastalık şiddeti ve sistemik komplikasyon ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmaya göre yağ dokularının hiçbirisi akut pankreatit şiddeti için bağımsız risk faktörü değildir(132). 2015’ de 79 hastanın katıldığı retrospektif çalışmada hastanın abdomen BT kesitlerinde yağ dağılımları (subkutan, retroperitoneal ve intraabdominal) incelenmiştir. Abdominal yağ dağılımlarının hiçbirinin doğrudan akut pankreatit şiddeti ve mortalite ilişkili olmadığı gösterilmiştir(133). 2017’ de Pancreatology ‘de kilo, BMI, subkutan ve visseral yağ doku, visseral yağ dokusunun kas dokusuna oranın akut pankreatitteki rolü hakkında araştırma yayınlanmıştır. 203 hastanın abdomen BT’deki L3 seviyesindeki yapılar retrospektif incelenmiştir. Düşük iskelet kas hacmi, yüksek visseral yağ dokusu hastalık ciddiyeti ile anlamlı bulunmuştur. Visseral yağın kasa oranın, hastalık şiddetini tahmin etmede kilo ve BKİ’ den iyi olduğu tespit edilmiştir(134).2019 ‘da 454 hastanın katıldığı çok merkezli retrospektif çalışmada hastaların abdomen BT’ leri incelenmiş, L3 kesitinde yağ ve kas ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçta visseral ve subkutan adipoz dokuda, visseral adipozitenin kas doku ile oranında akut pankreatit şiddet grupları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada kas kitlesinin azalması ile hastalık şiddeti arttığı tespit edilmiştir(135).2019’ da BMC Gastroenterology ‘de Xie ve arkadaşlarının visseral yağ dokusunun ciddi akut pankreatitteki etkisi ile ilgili retrospektif çalışma yayınlanmıştır.1662 hasta yaş, cinsiyet ve BKİ’ ye göre eşleştirilmiştir. Ayrıca orta-ciddi pankreatitli hastalar da eşleştirilmiştir. Son hesaplamalar ile 302 hastanın verileriyle istatistiksel işlem yapılmıştır. Visseral yağ dokusu ve visseral yağ dokusunun iskelet kas dokusuna oranın yüksek olması kötü prognozu göstermiştir (103).Hiperlipidemiye bağlı akut

pankreatitli hastalardaki subkutan yağ doku ve HDL-C uzamış yatış ile ilişkili bulunmuştur(136).2021' de Ulutaş ve Dal'ın 68 sağlıklı ve 68 akut pankreatitli hastayla yaptığı retrospektif çalışmada subkutan ve visseral obezitenin hastalıktaki rolü araştırılmıştır. Abdomen BT' leri incelenen araştırmada akut pankreatitte subkutan yağ dokunun, visseral yağa göre daha fazla komplike hastalık üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır(137). 2021' de 119 ciddi pankreatitli hastada yapılan araştırmada visseral adipoz dokunun mortalitede rolü olmadığı tespit edilmiştir(138). 2022' de Horibe ve arkadaşlarının 514 kişilik popülasyonda iskelet kasının ve subkutan dokunun düşük değerlerde olması orta ve ciddi pankreatit ile ilişkilendirilmiştir(139).

Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak prospektif planlanmıştır. Obezite ile ilgili klinik ölçümlerle birlikte abdomen BT görüntüleri de değerlendirilmiştir. Literatürdeki yayınlardan farklı olarak BT görüntülemelerinde daha fazla parametrenin (subkutan adipozite, visseral adipozite, kas alanı, erektör kas dansitesi ve subkutan yağ dansitesi) ölçümü yapılmıştır. Diğer yayınlarda genellikle yağ ve kas alanları değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızda hem alan hem radyodansitelere bakılmıştır. Visseral adipozite artışı ile ölüm, sistemik komplikasyonlar; erektör kas dansitesi azalması ile sistemik komplikasyonlar; cilt altı yağ dansitesi mutlak değerinin azalması ile yoğun bakım ihtiyacı, lokal-sistemik komplikasyonlar anlamlı bulunmuştur. Ayrıca cilt altı yağ dansitesinin birleşik sonlanım için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Cilt altı yağ dansitesi mutlak değerinin 103,5 ve daha düşük olması, yaklaşık 2 kat komplike hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Çalışmanın tek merkezli olması, hasta popülasyonumuzun demografik çeşitliliğinin sağlanamaması önemli kısıtlılıklardan biridir. Fakat buna rağmen, çalışmanın yapıldığı merkez üçüncü basamak referans hastane olması nedeniyle, bu kısıtlılığın önemli bir etkiye sahip olmadığını düşünüyoruz. Diğer bir kısıtlılık, yeterince büyük bir örneklem boyutuna erişememiş olmamız olabilir. Başvurusunda akut böbrek yetmezliği veya genel durumu stabil olmadığı için abdomen BT çekilemeyen hastalar dahil edilmedi. Bununla beraber, hastalığın doğası gereği, ciddi pankreatitli ve ölen hasta oranlarının az olması, yapılan komplike analizlerin doğruluğunu sorgulanabilir hale getirirse de

orta ve ciddi şiddette yeterince hasta mevcuttu. Sonlanım noktaları için tüm olumsuz olaylar dahil edildi. Gerek regresyon gerekse tahmin performans analizleri için yeterli örneklem sayısına sahiptik. Çalışmamızın her ne kadar önemli kısıtlılıkları olsa da akut pankreatit alanındaki diğer çalışmalara göre dikkate değer bir yanı da vardır. Yaptığımız literatür taramasında, obezite klinik ölçüleri-indekslerin ve radyolojik yağ-kas dokularının beraber değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Bu özelliğinden dolayı, çalışmamızın bu alandaki ilk çalışma olduğunu ve literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

Sonuç olarak, akut pankreatit prognozu ile doğrudan ilişkili olan beş bağımsız parametre saptadık. Buna göre SIRS varlığı, $BUN \geq 22$ mg/dL ve $CRP \geq 87$ mg/L olanlar olmayana yaklaşık 3,5 kat; $HDL-C \leq 42$ mg/dL ve cilt altı yağ dansitesi mutlak değeri $\leq 103,5$ HU olanlar olmayana göre yaklaşık 2 kat komplike olma riskine sahipti.

Kilo, BKİ, VAI, kas alanı, visseral ve subkutan adipozite komplike hastalığı öngörmede yeterli değilken cilt altı yağ dansitesinin akut pankreatit ile ilişkili ciddi klinik olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ancak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalarla, bu önemli bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. Campion EW, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2022 Jun 2];375(20):1972–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505202>
2. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Oconnell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Jun 6];105(2):435–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861954/>
3. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jun 6];33(5):374–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28719397/>
4. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jul 19];33(5):374. Available from: </pmc/articles/PMC6640854/>
5. OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU [Internet]. 2019. Available from: www.temd.org.tr
6. Ross R, Janssen I. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Human Body Composition [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 11]; Available from: <http://www.humankineticslibrary.com/hklp/encyclopedia-chapter>
7. 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) [Internet]. 1950 [cited 2022 Jun 1];9(1–2):1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15403861/>
8. Moore K. Clinically oriented anatomy. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

9. Susan Standring. Gray's Anatomy: 42nd edition | | ISBN: 9780702077050 | ANZ Elsevier Health Bookshop : Books. Elsevier, editor. Gray's Anatomy [Internet]. 2021 [cited 2022 May 31];955–85. Available from: <https://www.elsevierhealth.com.au/grays-anatomy-9780702077050.html>
10. Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Büchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP, et al., editors. The Pancreas. 2018 Mar 7 [cited 2022 May 31]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119188421>
11. Acute Pancreatitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/181364-overview?reg=1#a3>
12. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 1;16(8):479–96.
13. Lugea A, Waldron RT, Mareninova OA, Shalbueva N, Deng N, Su HY, et al. Human Pancreatic Acinar Cells: Proteomic Characterization, Physiologic Responses, and Organellar Disorders in ex Vivo Pancreatitis. *American Journal of Pathology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 May 26];187(12):2726–43. Available from: <http://ajp.amjpathol.org/article/S0002944017302894/fulltext>
14. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 May 27];33(4):717–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15528014/>
15. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2001 [cited 2022 May 27];1(4):356–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12120214/>
16. Sutton R, Criddle D, Raraty MGT, Tepikin A, Neoptolemos JP, Petersen OH. Signal transduction, calcium and acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 27];3(6):497–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14673201/>

17. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 May 27];133(3):235–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660632/>
18. Pitchumoni CS, Agarwal N, Jain NK. Systemic Complications of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(6):597–606.
19. Acute pancreatitis: a multisystem disease - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8049885/>
20. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 May 27];68(6):1044–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950344/>
21. Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M, Kingsnorth A, McMahon MJ. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 27];126(5):1312–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131792/>
22. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, Delany JP, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 May 27];185(3):808–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579844/>
23. Yazihan N, Ethem AKÇIL Ankara Üniversitesi İ, Fakültesi T, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, Bilim Dalı F. EKZOKRİN PANKREAS FİZYOLOJİSİ VE FİZYOPATOLOJİSİ.
24. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 27];13(4 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054878/>

25. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726–34.
26. Marshall JC, Cook DJ, Christou N v., Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jun 19];23(10):1638–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7587228/>
27. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. Vol. 14, *World Journal of Emergency Surgery*. BioMed Central Ltd.; 2019.
28. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55.
29. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *British Journal of General Practice* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Jun 2];64(622):e295–301. Available from: <https://bjgp.org/content/64/622/e295>
30. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Jun 17];59(2):128–40. Available from: <https://www.canjsurg.ca/content/59/2/128>
31. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *Campion EW*, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2022 Jun 2];375(20):1972–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505202>
32. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following

- cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2014 May 28 [cited 2022 Jun 2];311(20):2101–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24867013/>
33. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Feb;107(2):311–7.
 34. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Apr;14(2):131–8.
 35. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Oct 1;110(10):1497–503.
 36. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):195–203.
 37. Kahaleh M, Freeman M. INTRODUCTION Prevention and Management of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Complications. *Clin Endosc* [Internet]. 2012;45:305–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.5946/ce.2012.45.3.305>
 38. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1292–302.
 39. Nawahir S, S. BK, Naik BK, Parthasarathy EA. Clinical profile and outcomes of patients with acute pancreatitis and correlation with severity index from a tertiary care centre in South India-retrospective analysis. *International Journal of Advances in Medicine* [Internet]. 2021 May 26 [cited 2022 May 27];8(6):814–8. Available from: <https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/2890>

40. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006 Oct;101(10):2379–400.
41. Farzaneh-Far A. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2022 May 30];354(9):979–80; author reply 979-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510759>
42. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Sep 29 [cited 2022 May 30];353(13):1386–1386. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192483/>
43. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6237447/>
44. Chung MA, Oung C, Szilagyi A. Cullen's Sign: It Doesn't Always Mean Hemorrhagic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(8):1026–8.
45. Dahl PR, Daniel Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 30];33(3):413–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657863/>
46. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jun;97(6):1309–18.
47. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006 Oct;101(10):2379–400.
48. Lindberg DA. Acute Pancreatitis and Hypertriglyceridemia. *Gastroenterology Nursing*. 2009;32(2):75–82.
49. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1990

- Mar 15 [cited 2022 May 30];187(3):243–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2323064/>
50. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):85–96.
 51. Fu Y, Liu X, Cui B, Wang C, Liu Z, Zhao B. Clinical Characteristics of Concomitant Diabetic Ketoacidosis in Type 2 Diabetes Patients with Acute Pancreatitis. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 31];15:111–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35046682>
 52. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 31];17 Suppl(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12000591/>
 53. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 May 31];59(2):128–40. Available from: <https://www.canjsurg.ca/content/59/2/128>
 54. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* [Internet]. 1974 [cited 2022 Jun 1];179(5):557–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4823837/>
 55. Barkin JA, Barkin JS. Acute Pancreatitis. *Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons* [Internet]. 2021 Jun 30 [cited 2022 Jun 1];1–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119570097.ch1>
 56. Li F, Cai S, Cao F, Chen R, Fu D, Ge C, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021). *J Pancreatol* [Internet]. 2021 Jun 7 [cited 2022 Jun 19];4(2):67–75. Available from:

- https://journals.lww.com/jpancreatology/Fulltext/2021/06000/Guidelines_for_the_diagnosis_and_treatment_of.2.aspx
57. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2022 Jun 1];25(3):195–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10453421/>
 58. Arvanitakis M, Delhay M, de Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 1];126(3):715–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14988825/>
 59. Štimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jun 1];102(5):997–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378903/>
 60. Windsor JA. Assessment of the severity of acute pancreatitis: no room for complacency. *Pancreatology* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jun 3];8(2):105–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18382096/>
 61. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. Comparative Evaluation of the Modified CT Severity Index and CT Severity Index in Assessing Severity of Acute Pancreatitis. 2011; Available from: www.ajronline.org
 62. 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* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Jun 3];33(4):336–44. Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2006/11000/The_Incidence_and_Case_fatality_Rates_of_Acute.5.aspx

63. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Jun 3];101(10):2379–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032204/>
64. Lankisch PG, Assmus C, Pflichthofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 3];26(2):55–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597400/>
65. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Jun 3];101(11):2605–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17029614/>
66. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, De Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 3];6(3):206–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549939/>
67. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000 May;20(4):367–72.
68. Triester SL, Kowdley K v. Pancreatic and biliary disease. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(2):167–76.
69. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: An international validation study. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11;171(7):669–76.
70. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2009 Jan;104(1):164–70.

71. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004 Dec;33(4):871–90.
72. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Billi P, Bassi C, Cavallini G, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1999 Jan;177(1):7–14.
73. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut* [Internet]. 1986 [cited 2022 Jun 4];27(9):1035–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3530895/>
74. Merkle EM, Görich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2022 Jun 5];12(8):1979–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136316/>
75. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jun 5];203(3):773–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9169703/>
76. Corfield AP, Williamson RCN, McMahon MJ, Shearer MG, Cooper MJ, Mayer AD, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* [Internet]. 1985 Aug 24 [cited 2022 Jun 5];2(8452):403–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2863441/>
77. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jun 5];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24204087/>

78. de Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 5];27(10):2272–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548220/>
79. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Jun 6];101(10):2379–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032204/>
80. Johnson CD, Toh SKC, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 6];4(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14988652/>
81. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 6];89(3):298–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872053/>
82. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Jun 6];93(6):738–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16671062/>
83. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. 2008; Available from: <http://gut.bmj.com/>
84. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 1984 [cited 2022 Jun 6];25(12):1340–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6510766/>

85. Marshall JC, Cook DJ, Christou N v., Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jun 6];23(10):1638–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7587228/>
86. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* [Internet]. 1990 [cited 2022 Jun 6];174(2):331–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296641/>
87. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jun 6];113(3):899–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9287982/>
88. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* [Internet]. 2000 May 15 [cited 2022 Jun 6];179(5):352–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10930478/>
89. Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson’s score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)* [Internet]. 2018;6(2):127–31. Available from: <https://academic.oup.com/gastro/article/6/2/127/4055926>
90. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Jun 2];101(10):2379–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032204/>
91. Yadav D, O’Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 2];107(7):1096–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22613906/>

92. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726–34.
93. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipplerla K, Slivka 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* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 2];12(5):854–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161350/>
94. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Jun 2];62(1):102–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100216/>
95. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2009 Jan 20 [cited 2022 Jun 3];122(2):169–73. Available from: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2009/01020/Fluid_therapy_for_severe_acute_pancreatitis_in.11.aspx
96. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Jun 3];123(13):1639–44. Available from: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2010/07010/Rapid_hemodilution_is_associated_with_increased.5.aspx
97. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul 1;13(4):e1–15.
98. Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* [Internet]. 2022 May 15 [cited 2022 Jun 3];38(3):284. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>

99. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population [Internet]. 2011. Available from: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/183>
100. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
101. Abu Hilal M, Armstrong T. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Obes Surg*. 2008 Mar;18(3):326–8.
102. Kebkalo A, Tkachuk O, Reyti A. Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Polish Journal of Surgery* [Internet]. 2019 Sep 11 [cited 2022 Jul 16];91(6):28–34. Available from: <https://ppch.pl/gicid/01.3001.0013.4147>
103. Xie J, Xu L, Pan Y, Li P, Liu Y, Pan Y, et al. Impact of visceral adiposity on severity of acute pancreatitis: a propensity score-matched analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2022 Jun 22];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195984/>
104. Ebadi M, Bhanji RA, Tandon P, Mazurak V, Baracos VE, Montano-Loza AJ. Review article: prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Aug 1;52(4):600–18.
105. Nauka PC, Weinstein TA, Dolinger MT, Miller JM, Kohn N, Bitton S, et al. Validation of lipase and systemic inflammatory response syndrome as prognostic indicators in pediatric acute pancreatitis: A retrospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Mar 1;68(3):389–93.
106. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis

- Definitions Conference. Crit Care Med [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2022 Jul 15];31(4):1250–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682500/>
107. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009 Nov;7(11):1247–51.
 108. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. Br J Surg [Internet]. 2002 [cited 2022 Jul 15];89(3):298–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872053/>
 109. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. Article ID [Internet]. 2013;2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/367581>
 110. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology. 2013;108(9):1400–15.
 111. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. Br J Surg [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Jul 15];93(6):738–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16671062/>
 112. Tan C, Yang L, Shi F, Hu J, Zhang X, Wang Y, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Duration Predicts Infected Pancreatic Necrosis. J Gastrointest Surg [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jul 15];24(3):590–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30891659/>
 113. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. J can chir. 59(2):2016.

114. Jaber S, Garnier M, Asehnoune K, Bounes F, Buscail L, Chevaux JB, et al. Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis, 2021. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Jul 15];41(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636304/>
115. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early Changes in Blood Urea Nitrogen Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129–35.
116. Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, Burger D, Harbarth S, Luyasu S, et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):632–7.
117. van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, van Strijp JAG, Verhoef J, van Kessel KPM. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003 May 1;31(5):1359–66.
118. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: A potent inhibitor of inflammation: Frontiers in research review: Physiological and pathological functions of high-density lipoprotein. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(7):710–8.
119. Peng YS, Chen YC, Tian YC, Yang CW, Lien JM, Fang JT, et al. Serum levels of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein can predict organ failure in acute pancreatitis. *Crit Care* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2022 Jul 16];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851781/>
120. Zhou CL, Zhang CH, Zhao XY, Chen SH, Liang HJ, Hu CL, et al. Early prediction of persistent organ failure by serum apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute pancreatitis. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Jan 1;476:139–45.
121. Jiang D, Wang J, Guo S. Correlations of Triglyceride with Type, Severity and Clinical Prognosis of Acute Pancreatitis. *Clin Lab* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 16];68(5):2299–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536070/>

122. Wang SQ, Li SJ, Feng QX, Feng XY, Xu L, Zhao QC. Overweight Is an Additional Prognostic Factor in Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreatology*. 2011 Aug 1;11(2):92–8.
123. Premkumar R, Phillips ARJ, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jul 16];15(1):25–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464938/>
124. Smeets XJNM, Knoester I, Grooteman K v., Singh VK, Banks PA, Papachristou GI, et al. The association between obesity and outcomes in acute pancreatitis: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar 1;31(3):316–22.
125. İnce AT, Seven G, Koçhan K, Kiremitçi S, Yıldız K, Şentürk H. The course of acute pancreatitis in patients with different BMI groups. *Pancreatology*. 2022 Apr 1;22(3):348–55.
126. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 16];6(4):279–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16636600/>
127. Biberici Keskin E, Büyükaydın B, Soysal P, Kiremitçi S, Yabacı A, Şentürk H. The impact of obesity on acute pancreatitis outcomes in older patients. *Eur Geriatr Med*. 2020 Jun 1;11(3):427–32.
128. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN. The Obesity Paradox. *Crit Care Clin*. 2010 Oct 1;26(4):583–96.
129. Premkumar R, Phillips ARJ, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: Targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015 Jan 1;15(1):25–33.
130. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus A, Rietig R, Fritsche A, Machann J, et al. Visceral adiposity index as an independent marker of subclinical atherosclerosis in individuals prone to diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(9):821–34.

131. Xia W, Yu H, Huang Y, Yang Y, Shi L. The visceral adiposity index predicts the severity of hyperlipidaemic acute pancreatitis. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Jul 17];17(2):417–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341894/>
132. O’Leary DP, O’Neill D, McLaughlin P, O’Neill S, Myers E, Maher MM, et al. Effects of abdominal fat distribution parameters on severity of acute pancreatitis. *World J Surg*. 2012 Jul;36(7):1679–85.
133. Hall TC, Stephenson JS, Jones MJ, Ngu WS, Horsfield MA, Rajesh A, et al. Is Abdominal Fat Distribution Measured by Axial CT Imaging an Indicator of Complications and Mortality in Acute Pancreatitis? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015 Dec 1;19(12):2126–31.
134. Yoon SB, Choi MH, Lee IS, Lim CH, Kim JS, Cho YK, et al. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Mar 1;17(2):188–93.
135. Sternby H, Mahle M, Linder N, Erichson-Kirst L, Verdonk RC, Dimova A, et al. Mean muscle attenuation correlates with severe acute pancreatitis unlike visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jul 17];7(10):1312–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839956/>
136. Yu H, Huang Y, Chen L, Shi L, Yang Y, Xia W. Assessment of Computed Tomography-Defined Muscle and Adipose Tissue Features in Relation to Length of Hospital Stay and Recurrence of Hypertriglyceridemic Pancreatitis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S311118>
137. Dal M, Ulutas K. Assessment of visceral and subcutaneous obesity to understand the efficiency of adipose tissue in acute pancreatitis. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jul 17];24(7):993. Available from: <https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119->

3077;year=2021;volume=24;issue=7;spage=993;epage=996;aulast=D
al

138. Higaki Y, Nishida T, Matsumoto K, Yamaoka S, Osugi N, Sugimoto A, et al. Effect of abdominal visceral fat on mortality risk in patients with severe acute pancreatitis. *JGH Open* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 17];5(12):1357–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950779/>
139. Horibe M, Takahashi N, Weston AD, Philbrick K, Yamamoto S, Takahashi H, et al. Association between computerized tomography (CT) study of body composition and severity of acute pancreatitis: Use of a novel Z-score supports obesity paradox. *Clin Nutr* [Internet]. 2022 Aug [cited 2022 Jul 17];41(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35777106/>