

TC.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

AKUT PANKREATİTTE SERUM NGAL (NEUTROPHİL  
GELATİNASE-ASSOCIATED LIPOCALİN) DÜZEYLERİNİN  
HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ VE HS-  
CRP DÜZEYLERİ İLE KORELASYONUNUN BELİRLENMESİ

Dr. Süleyman DİKER

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Altuğ ŞENOL

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 4567-  
TU1-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA 2016

## ÖNSÖZ

Tezimi hazırlarken bana her aşamada destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Altuğ ŞENOL ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma şükranlarımı sunar; bu süreçte beraber çalıştığım Dr. Samet ALTUNEL, Dr. Ahmet Ali USTA, Dr. Naci ÇİL, Dr. Mürşide TAN, Dr. Burçin ÖZKART, Dr. Hasret KACEMER, Dr. Hafize Nihal KAHVECİ, Dr. Bora TORUS, Dr. İsmet EROĞLU ve Dr. Fatma Gür HATİP başta olmak üzere adını sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma yardımları için çok teşekkür ederim.

Kanların çalışılmasında emeği geçen Hakan DOĞANGÖNÜL ve Bedia OĞUZ başta olmak üzere tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na, tezin istatistiksel analizini yapan Dr. Serdar YILDIRIM'a teşekkürlerimi sunarım.

18 yıllık eğitim – öğretim sürecimde ve asistanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, üzerimde olan desteklerini hiç eksik etmeyen canım annem Ayşe DİKER, canım babam Sabahattin DİKER ve biricik kardeşim Özlem DİKER'e çok teşekkür eder sevgilerimi sunarım.

Hayatıma girdiği günden bu yana iyi günümde kötü günümde hep yanımda olan ve tez sürecinde elinden geleni yaparak yardımlarını esirgemeyen dünyalar güzeli eşim Ayşe Gözde Yaman DİKER'e teşekkür ederim.

**Dr. Süleyman DİKER**

**Isparta / 2016**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Pankreatit.....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2 Embriyoloji .....	4
2.1.3. Histoloji .....	5
2.1.4. Anatomi.....	5
2.1.5. Fizyoloji.....	7
2.1.6. Tanım ve İnsidans .....	9
2.1.7. Etyoloji .....	10
2.1.8.Patogenez .....	17
2.1.9.Klinik .....	20
2.1.10.Tanı.....	21
2.1.11.Şiddetin Belirlenmesi ve Prognostik Faktörler .....	24
2.1.12. Akut Pankreatit Sınıflaması.....	30
2.1.13. Akut Pankreatitte Komplikasyonlar .....	31
2.1.14. Akut Pankreatit Tedavi .....	34
2.2. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) .....	38
2.2.1. NGAL sentezi ve yapısı.....	38
2.2.2. NGAL'in Fonksiyonu .....	39
2.2.3. NGAL Ekspresyonu .....	40
3. MATERYAL ve METOD .....	42
3. 1.Araştırmanın Tipi .....	42
3.2. Etik Kurul İzni ve Proje Desteği.....	42
3.3. Hasta Seçimi ve Gruplar .....	42
3.4. Hasta Değerlendirilmesi .....	44
3.5. NGAL ve hsCRP Materyallerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması .....	45
3.6. İstatistiksel Analiz .....	46
4. BULGULAR .....	47

<b>4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Grubun Sosyodemografik Özellikleri.....</b>	<b>48</b>
<b>4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının, Hasta Seçiminde Kullanılan Laboratuvar Parametrelerine (Kreatinin, GFR, WBC, CRP) Göre Karşılaştırılması.....</b>	<b>49</b>
<b>4.4. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması.....</b>	<b>50</b>
<b>4.5. Kontrol Grubu ile Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının sNGAL ve hsCRP Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması.....</b>	<b>52</b>
<b>4.6. Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen sNGAL ve hsCRP Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması.....</b>	<b>53</b>
<b>4.7. WBC, CRP ve hsCRP Değerlerine Göre Sınıflandırılan Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarının Karşılaştırılması .....</b>	<b>54</b>
<b>4.8. VKİ'ne Göre Sınıflandırılmış Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması .....</b>	<b>55</b>
<b>4.9. Vaka Grubunun Başvuruda Değerlendirilen NGAL Değerinin Başvuruda Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları.....</b>	<b>56</b>
<b>4.10. Vaka Grubunun 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Değerinin 24. Saatte Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları.....</b>	<b>56</b>
<b>4.11. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması .....</b>	<b>57</b>
<b>4.12. Etyolojisinde Safra Taşı Olan ve Olmayan Vaka Gruplarının ALT Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması .....</b>	<b>58</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>59</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>65</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>66</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>

**KISALTMALAR**

<b>5-ASA</b>	: 5-aminosalisilik asit
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABY</b>	: Akut böbrek yetmezliği
<b>AÇT</b>	: Aldığı çıkardığı takibi
<b>ALKP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ANC</b>	: Akut nekrotik koleksiyon
<b>AP</b>	: Akut Pankreatit
<b>APACHE</b>	: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme
<b>APFC</b>	: Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuar distres Sendromu
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BISAP</b>	: Yatakbaşı akut pankreatit şiddet indeksi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CFTR</b>	: Kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatör
<b>Cl</b>	: Klor
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CTRC</b>	: Kimotripsin C
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>eGFR</b>	: Tahmini glomerular filtrasyon hızı
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
<b>ERCP</b>	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
<b>EUS</b>	: Endoskopik ultrasonografi
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>hsCRP</b>	: High sensitive C-Reaktif Protein

<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüsü
<b>İİAB</b>	: İnce iğne aspirasyon biyopsi
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IPMN</b>	: İntraduktal papiller müsinöz tümörleri
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>Kr</b>	: Kreatinin
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>M.Ö.</b>	: Milattan önce
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>MMP</b>	: Matrix metalloproteinaz
<b>MRCP</b>	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NGAL</b>	: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OAB</b>	: Ortalama arter basıncı
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PAN</b>	: Poliarteritis Nodosa
<b>PaO2</b>	: Parsiyel oksijen basıncı
<b>SatO2</b>	: Oksijen saturasyonu
<b>SDÜ</b>	: Süleyman Demirel Üniversitesi
<b>SIRS</b>	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SPINK1</b>	: Serin Proteaz İnhibitor Kazal Type 1
<b>TAP</b>	: Tripsinojen aktive edici peptid
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>TPN</b>	: Total parenteral beslenme
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

**VZV** : Varicella Zoster Virüs  
**WBC** : Beyaz kan hücresi  
**WON** : Kapalı nekroz



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1. Akut Pankreatit Etiyolojisi (30).....</b>	<b>10</b>
<b>Tablo 2. Ranson Kriterleri (82).....</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 3. APACHE II Skorlama Sistemi (10) .....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 4. SIRS Skorlama (86).....</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 5. Balthazar skorlaması (11) .....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 6. Dışlama Kriterleri.....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 7. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı .....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 8. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı.....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 9. Vaka ve Kontrol Gruplarının Hasta Seçiminde Kullanılan Laboratuvar Parametrelerine Göre Dağılımı .....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 10. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Ortalamalarına Göre Dağılımı.....</b>	<b>51</b>
<b>Tablo 11. Kontrol Grubu ile Vaka Grubunun sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 12. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Grubunun sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı .....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 13.Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı.....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 14. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı .....</b>	<b>54</b>
<b>Tablo 15. WBC, CRP ve hsCRP Değerlerine Göre Sınıflandırılan Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarına Göre Dağılımı .....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 16.VKI'ne Göre Sınıflandırılmış Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarına Göre Dağılımı .....</b>	<b>55</b>

<b>Tablo 17. Vaka Grubunun Başvuruda Değerlendirilen NGAL Değerinin Başvuruda Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 18. Vaka Grubunun 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Değerinin 24. Saatte Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 19. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Klinik Özelliklere Göre Dağılımı .....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 20. Etiyolojisinde Safra Taşı Olan ve Olmayan Vaka Gruplarının ALT Ortalamalarına Göre Dağılımı.....</b>	<b>58</b>



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), pankreasın inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun (bakteriyel olmayan) gelişmesi ile karakterize; organizmada lokal, bölgesel ve sistemik komplikasyonlara yol açan, karın ağrısı ve kanda pankreatik enzimlerin yüksekliği ile karakterize bir klinik tablodur (1, 2).

Atlanta sınıflamasına göre, akut pankreatit iki büyük guruba ayrılabilir (3): akut ödematöz pankreatit ve akut nekrotizan pankreatit. Akut ödematöz pankreatit, pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların nekroz olmaksızın akut inflamasyonu ile karakterize formudur. Nekrotizan pankreatit ise pankreasın ve/veya peripankreatik dokuların nekrozu ile karakterize formdur. Ölüm oranları akut interstisyel pankreatitli hastalarda yüzde 3 iken pankreatik nekroz gelişen hastalarda yüzde 17'ye kadar yükselmektedir (2, 4).

AP, organ yetmezliği eşliğinde ciddi komplikasyonlara ve ölüme neden olabilen karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın prognozunun şiddetine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastaların %70-80'i hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir tablo gösterirken %20-30'luk bölümü ağır seyirli ve mortal bir tablo gösterir. Nekrotizan pankreatit ile takip edilen hastalarda hastalığın seyri daha kötüdür ve mortalite riski daha yüksektir. Bu nedenle hastalığın şiddetinin ve klinik gidişinin erken dönemde öngörülebilmesi çok önemlidir. Hastalığın şiddetini erken dönemde saptamak, hastaların yoğun bakım ünitesine triajına olanak sağlayarak multiorgan yetmezliği bulgularının daha yoğun monitorize edilmesine, daha etkili hidrasyona ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesine ve gerektiğinde erken dönemde etkili antibiyotik tedavisinin düzenlenebilmesine yardımcı olur.

Çeşitli araştırma gruplarınca hastalığın şiddetini ve prognozunu tayin etmeye yönelik bazı markerlar kullanılmış, bazı kriterler ve skora yöntemleri geliştirilmiştir. Maalesef hiçbiri ideal değildir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda akut pankreatit ciddiyetini öngörmede CRP'nin önemli bir yere sahip olduğu görülmekle birlikte özellikle 48. saatten sonra fikir verdiği için kullanımı kısıtlıdır. Serum ve idrar NGAL düzeylerinin akut pankreatit ciddiyetini erken dönemde

öngörmede faydalı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada amacımız akut pankreatitte serum NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) düzeylerinin hastalığın ciddiyetini öngörmedeki değeri ve WBC, CRP ve hsCRP düzeyleri ile korelasyonunun belirlenmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Pankreatit

#### 2.1.1. Tarihçe

Pankreas ilk kez Herophilus tarafından M.Ö. 300'lerde tanımlanmıştır. Bu tarihten yaklaşık 400 yıl kadar sonra, bu organın adı, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (5). Pare, 1579 yılında ilk kez akut ve kronik pankreatit tanımını yapmıştır. Akut pankreatit, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlaması ise 1856 yılında Ancelet tarafından yapılmıştır (6).

Bernard pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte ederek ilk deneysel pankreatit oluşumunu gerçekleştirmiştir. Akut pankreatitin patofizyolojik olarak ilk doğru tanımlaması 1889 yılında Reginald Fitz tarafından yapılmıştır. Fitz, akut pankreatiti hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olmak üzere üç gruba ayırmıştır (7). Opie 1901 yılında akut pankreatit ile safra taşları arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Ampulla, koledok ve Wirsung kanalının anatomisini göstererek Hulsted ile birlikte birleşik kanal teorisini ortaya atmıştır. Bu teoriye göre birleşik kanalın tıkanması safranın pankreas kanalına reflü olmasına ve akut pankreatit gelişmesine yol açmaktadır (8).

1974 yılında, Ranson ve arkadaşları şiddetli akut pankreatit geçirenlerin erken tanınmasını kolaylaştıracak bir prognostik skorlama sistemi olan "Ranson kriterleri" ni oluşturmuşlardır (9). Kritik hastaları değerlendirmek için kullanılan diğer bir prognostik skorlama sistemi olan "APACHE II" de 1980'lerde kullanılmaya başlanmıştır (10).

Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi Emil J. Balthazar ve arkadaşları tarafından akut pankreatit şiddetini belirlemek için kullanılan bir evreleme sistemi olarak 1990'ların başında geliştirilmiştir (11). 1992 yılında Atlanta'da pankreatit alanında uzman 40 hekim, klinik temele dayalı olarak pankreatit klasifikasyonunu geliştirmek üzere toplanmıştır. Bu sempozyumun sonucunda pankreatitin şiddetinin

organ yetmezliği ve nekroz, psödokist ve apse gibi lokal komplikasyonlar veya her ikisinin varlığıyla belirlenmesine karar verilmiştir. Atlanta kriterleri 2012 yılında revize edilmiştir (12).

### 2.1.2 Embriyoloji

Pankreas, intrauterin 4. haftada duodenumun iç yüzünü döşeyen endoderm hücrelerinin dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarından gelişmeye başlar. Dorsal taslağın gelişimi ventral taslağın gelişiminden çok daha hızlıdır. Bu nedenle pankreasın büyük bir kısmını dorsal pankreas taslağı oluşturur. Pankreas başının kranial kısmı, gövdenin tamamı ve cauda pancreatis dorsal tomurcuktan gelişir. Pankreas başının inferior parçası ile processus uncinatus ise ventral tomurcuktan gelişir. Ventral pankreas kanalının tamamı ile dorsal pankreas kanalının distal kısmının birleşmesi sonucu ana pankreas kanalı olan ductus pancreaticus major (Wirsung kanalı) meydana gelir. Ductus pancreaticus majör, ductus choledochus ile birleşip papilla duodeni major'dan salgılarını duodenuma döker. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı ya tamamen kapanır ya da küçük bir kısmı aksesuar kanal (Santorini kanalı) halinde kalarak papilla duodeni minör'e açılır. İnsanların % 5-10'unda dorsal ve ventral kanallar birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu santorini kanalı ile papilla duodeni minör'e açılır (13-15).

Pankreasın endokrin fonksiyon yapan hücreleri ise intrauterin 10. - 14. haftalar arasında primer duktusların dış yüzünde tomurcuklanma şeklinde görülmeye başlarlar. İntrauterin 16. haftadan sonra bu tomurcuklanmaların duktus ile ilişkileri kalmaz. Glukagon fetal plazmada 15. haftadan itibaren tespit edilmeye başlar. İnsülin ise 5. ay civarında salgılanmaya başlar. Pankreasın endokrin fonksiyonunda görevli primer adacıklar fetal hayatın 5. ayından itibaren dejenere olurlar. Sonrasında, intrauterin 16. haftadan sonra oluşmaya başlayan sekonder adacıklar görev yapmaya başlar (15, 16).

### 2.1.3. Histoloji

Pankreasın büyük bir kısmı ekzokrin salgı yapan asiner hücrelerden (% 80) ve boşaltım kanallarından (% 18) oluşur. Küçük bir kısmı (% 1-2) ise endokrin salgı yapan Langerhans adacıklarından oluşur. 40-50 adet asiner hücre bir araya gelerek asiner bezleri oluşturur. Asiner bezler birleşik tübüloalveolar yapıda olup saf seröz salgı yaparlar. Asiner hücrelerin apikal sitoplazmalarında salgı ürünü olan zimojenik granüller bulunur ve bu kısım asidofilik boyanır. Bazal sitoplazmaları ise ribozomdan zengindir ve bazofilik boyanır. Asinüsten sonra gelen interkalar duktuslar tek katlı kübik epitelle döşenmiştir. Wirsung ve Santorini kanalları yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşelidir.

Ekzokrin pankreas su ve iyonlarla birlikte sindirim enzimleri ve proenzimler de salgılar. Bu enzimler; pankreatik amilaz, lipaz, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, fosfolipaz A2 ve elaztaz'dır. Pankreas salgısı başlıca sentroasiner hücreler ve interkalar duktus hücreleri tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda ve proteinden zengin sıvı üretilirken interkalar duktus hücrelerinde çok miktarda, sodyum ve bikarbonattan zengin sıvı üretilir. Asiner hücrelerin bazal membranında asetilkolin transmitterleri (otonomik innervasyon) ve kolesistokinin reseptörleri bulunur. Asiner hücreler enzimden zengin sıvı salgılanmasını sağlar. Sentroasiner hücrelerin bikarbonattan zengin sıvı salgılaması ise sekretin hormonunun kontrolü ile olur. Sekretin ve kolesistokinin hormonları duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilir (13, 17).

### 2.1.4. Anatomi

Pankreas karın arka duvarında, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, retroperitoneal yerleşimli, çoğunlukla hareketsiz, lobüle, gri-pembe renkli bir bezdir. Erişkin insanda pankreas ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı 80-90 gramdır. Solunda dalak, sağında duodenum olmak üzere midenin arkasında, retroperitoneal bölgede transvers olarak uzanmaktadır. Büyük kısmı orta çizginin sağında, küçük bir parçası da orta çizginin

solundadır. Üstte bursa omentalis, altta omentum majus ve önde transvers mezokolon ile ilişkilidir (18).

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde, kuyruk ve uncinata process olmak üzere 5 bölüme ayrılır. Pankreasın baş kısmı ikinci lomber vertebranın sağında, duodenum kavsi içinde yer alır. Koledok kanalının son bölümü genellikle pankreas başının içinden geçer. Boyun kısmı pankreasın en dar (genişliği ortalama 2 cm) yeridir. Kuyruk kısmı T12 vertebra hizasındadır ve dalak hilusuna kadar uzanım gösterir, diğer bölümlere kıyasla görece daha mobildir. Processus uncinatus bazen pankreastan ayrı bir lob olarak bulunabileceği gibi her insanda da bulunmayabilir (19).

Pankreasın arteriyel kanlanması superior mezenterik arter, ana hepatic arter ve splenic arterden olmaktadır. Pankreas başı gastroduodenal arterden çıkan, anterior ve posterior dallara bölünen superior pankreatikoduodenal arter ve superior mezenterik arterden çıkan inferior pankreatikoduodenal arter ile beslenir. Dorsal pankreatik arter genellikle splenic arterin proksimalinden çıkıp pankreas başına dallar verdikten sonra pankreas gövdesi ve kuyruğuna dallar vermek üzere sola geçer. Burada transvers pankreatik arter olarak adlandırılır. Splenic arterden çıkan çok sayıda dal transvers arterle anastomoz yapar ve pankreasın gövde ve kuyruk kısmını besler. Pankreasın venleri de arterlerine paralel şekilde seyrederek. Gövde ve kuyruğun venöz drenajı doğrudan splenic vene ve inferior mezenterik vene olur. Pankreas başı, uncinata process ve boyunun drenajı ise superior mezenterik vene olur. Superior pankreatikoduodenal ven vena portaya, inferior pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür.

Pankreas lenfatik drenaj açısından oldukça zengindir. Lenf drenajı genellikle venöz drenajı izler. Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Pankreasın ön ve üst yarısının lenfatik drenajını superior lenf nodları, alt yarısının lenfatik drenajını inferior lenf nodları, pankreas başının ön yüzünün lenfatik drenajını anterior lenf nodları, arka yüzünün lenfatik drenajını posterior lenf nodları yaparlar. Pankreas kuyruğunun lenfatik drenajını ise splenic lenf nodları yapar. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra pankreas başının alt bölümündeki lenf

bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir.

Pankreasın sempatik innervasyonu splanknik sinirlerle, parasempatik innervasyonu ise nervus vagus ile olmaktadır. Sempatik etki pankreasın ekzokrin salgısını azaltırken parasempatik etki ekzokrin salgıyı artırır. Sempatik etki glukagon salgılatırken parasempatik etki insülin salgısını artırır.

Wirsung kanalı (pankreatik ana kanal), pankreasın kuyruk kısmından başlayıp gövde, boyun ve baş kısmını geçerek koledok ile birleşir ve duodenum 2. kıtasının posteriomedial duvarındaki ampulla vateriye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Pankreasın baş kısmında 3-4 mm, korpusta 2-3 mm ve kuyrukta yaklaşık 1 mm çapındadır. Santorini kanalı (aksesuar kanal) ise pankreasın baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 olguda her iki kanal da duodenuma açılırken olguların %30'unda tüm sekresyonları Wirsung kanalı, %10'unda ise Santorini kanalı taşır (20-22).

### **2.1.5. Fizyoloji**

Pankreas hem ekzokrin hem de endokrin salgı yapar. Pankreasın temel ekzokrin salgısını yapan birim asinüslerdir. Pankreatik salgı renksiz, kokusuz, plazma ile aynı Na ve K konsantrasyonuna sahip (izotonik) ve alkali (pH: 8-8.3)'dir. Günde ortalama 1500-2000 ml pankreatik sıvı salgılanır. Sıvı içerisinde 20'den fazla sindirim enzimi bulunur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar Na ve K (az miktarda Ca ve Mg da bulunur), başlıca anyonlar ise Cl ve HCO<sub>3</sub>'dir.

Pankreas ekzokrin salgısı hormonal ve nöronal olarak kontrol edilir. Sinirsel uyarılardan nervus vagus sorumludur. Direk vagal stimülasyon enzimden zengin ama toplam miktar olarak az miktarda pankreatik sıvı salınmasını sağlar. Hormonal kontrolde temel olarak kolesistekinin ve sekretin rol oynar. Duodenum ve jejunuma yağlı besin maddeleri ulaşınca kolesistokinin, asidik maddeler ulaşınca da sekretin salgılanır. Kolesistekinin etkisiyle pankreastan enzimden zengin sıvı salgılanır. Sekretin etkisiyle ise enzimce fakir, su ve bikarbonattan zengin salgı meydana gelir. Böylece duodenumda asit kısmen nötralize edilmiş ve mukoza korunmuş olur. Temel

hormonlar olan sekretin ve kolesistekonin dışında glukagon, gastrin ve pankreatik polipeptid gibi hormonlar da hormonal kontrolde az miktarda etkiye sahiptir.

Pankreas ekzokrin salgısı, üç temel besin maddesi olan protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Bu enzimler: proteolitik enzimler (tripsinojen, kimotripsinojen, ribonukleaz, deoksiribonukleaz, elastaz, karboksipeptidaz ve prokarboksipeptidaz), pankreatik amilaz ve pankreatik lipazdır. Pankreatik amilaz karbonhidratların, pankreatik lipaz ise yağların sindiriminde görevlidir. Proteolitik enzimlerden tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere, karboksipolipeptidaz peptidleri aminoasitlere parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Proteolitik enzimler içerisinde en fazla miktarda olan tripsindir. Bu enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. İntestinal kanala salgılandıktan sonra aktif forma geçerler. Başta tripsin olmak üzere proteolitik enzimler pankreasın kendisini de sindirebilirler. Bu nedenle bu enzimlerin sentez edildiklerinde inaktif durumda olması önemlidir. Pankreatik asinüslara proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler enzimlerle aynı zamanda tripsin inhibitörü olarak bilinen bir madde de salgırlar. Tripsin diğer proteolitik enzimlerin aktivasyonunu da sağladığı için bu madde dolaylı yoldan tüm proteolitik enzimlerin aktivasyonunu engellemiş olur. Eğer pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya pankreas kanalı tıkanır, pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olarak birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir. Sonuç olarak akut pankreatit meydana gelir.

Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma ve şok gibi lokal ve sistemik bulgulardan lökositlerden salınan mediatörler ve sitokinler sorumludur. Akut pankreatite sebep olan sitokinlerden IL-1 ve TNF alfa inflamasyona ilk yanıt olarak ortaya çıkar. IL-2, IL-6, IL-10, NO ve serbest radikaller ise akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar (18, 20, 23).

Pankreasın endokrin sekresyonu yaşamın devamı için gereklidir ve Langerhans adacıklarından salgılanır. Langerhans hücrelerinin %60 - 80'ini oluşturan beta hücreleri insülin, %10-20'sini oluşturan alfa hücreleri glukagon, yaklaşık %10'unu oluşturan delta hücreleri ise somatostatın salgılanmasından sorumludur (20).

### 2.1.6. Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, normalde pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokusunu ve çevre dokuları sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize; hafif, kendini sınırlayan pankreatik inflamasyondan yaşamı ileri derece tehdit eden sistemik bulgulara kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkabilen, sık görülen ve bakteriyel olmayan bir hastalıktır. Tanı, aşağıdaki üç parametreden ikisinin pozitif olması ile konur: ani başlangıçlı bele vuran üst karın ağrısı, serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiyle akut pankreatite özgü bulgularının saptanması (24).

Akut pankreatit yıllık insidansı 100,000 nüfus başına 4,9-35 kişi olarak bildirilmiştir. ABD’de gastrointestinal sebepli hospitalizasyonun önde gelen sebeplerindendir. İnsidansı, artan alkol tüketimi ve daha iyi teşhis imkanları sebebiyle birçok Avrupa ve İskandinav ülkelerinde artmaktadır. Hollanda’da yapılan retrospektif bir çalışmada, 1985 ile 1995 yılları arasında, akut pankreatit görülme insidansında %28 artış izlenmiştir (25).

Tanı ve tedavideki gelişmeler, özellikle nekrotizan pankreatit ve ciddi akut pankreatitte mortalitenin azalmasını sağlamıştır. Akut pankreatitte ölüm; ilk 2 haftalık periyotta, genellikle organ yetmezliği ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna bağlı meydana gelir. İkinci haftadan sonra meydana gelen ölümlerin sebebi ise genellikle sepsis ve sepsise bağlı komplikasyonlardır (26, 27).

Akut pankreatitli 1005 hastanın katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada toplam mortalite %5 olarak bildirilmiştir (Hafif akut pankreatitte %1,5 ve ciddi pankreatitte yüzde 17). Akut pankreatit ile ilgili çalışmaların düzenli bir derlemesinde toplam mortalite yaklaşık %5; interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatitte sırasıyla %3 ve %17’dir (24, 28). Nekrotizan pankreatit hastalarında ölüm oranı; steril nekrozda %12, enfekte nekrozda %30 ve çoklu organ yetmezliği olanlarda %47’dir. Ancak uzman merkezlerde nekrotizan pankreatitte ölüm oranları daha düşük olabilir (%6-9) (26, 29).

### 2.1.7. Etyoloji

Akut pankreatit etyolojisi Tablo 1’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 1.** Akut Pankreatit Etyolojisi (30)

Mekanik	Safra taşları, safra çamuru, ascariasis, periampuller divertikül, pankreas kanseri veya periampuller kanser, ampuller stenoz, duodenal darlık veya tıkanıklık
Toksik	Etanol, metanol, akrep zehiri, organofosfat zehirlenmesi
Metabolik	Hiperlipidemi (tip I, IV, V), hiperkalsemi
İlaçlar	Didanosin, pentamidin, metronidazol, stiboglukonat, tetrasiklin, furosemid, tiazidler, sülfasalazin, 5ASA, L-asparaginaz, azatioprin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, kalsiyum, östrojen
Enfeksiyon	Virüsler - kabakulak, coxsackie, hepatit B, CMV, varicella-zoster, HSV, HIV Bakteri - mikoplazma, Legionella, Leptospira, salmonella Mantarlar – aspergillus Parazitler - toksoplazma, Cryptosporidium, Ascaris
Travma	Künt veya delici karın yaralanması, cerrahi veya ERCP sırasında iatrojenik yaralanma (sfinkterotomi)
Konjenital	Tip V koledok kisti?, pankreas divisium
Vasküler	İskemi, atheroembolizm, vaskülit (poliarteritis nodosa, SLE)
Çeşitli	Post ERCP, gebelik, böbrek nakli, alfa-1-antitripsin eksikliği
Genetik	CFTR ve diğer genetik mutasyonlar
İdiopatik	

#### 2.1.7.1. Mekanik Ampuller Bölge Obstrüksiyonu

##### 2.1.7.1.1.Safra taşları

Mekanik ampulla tıkanıklığı safra taşları tarafından oluşabilir. Safra kanalı taşının sebep olduğu pankreatitin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte olayı başlatan muhtemel iki faktör öne sürülmüştür: safra taşı geçişi sırasında geçici ampulla tıkanıklığına bağlı pankreatik kanal içine safra reflüsü (31), taşın geçişinden kaynaklanan ödem veya taşa sekonder ampulla tıkanıklığı (32). Kolesistektomi ve

ortak safra kanalı taşlarının temizlenmesi nüksleri önler ve sebep-sonuç ilişkisini kuvvetlendirir (33).

Dünyanın pek çok yerinde akut pankreatitin en sık nedeni safra taşları (mikrolitiazisleri içeren)'dir. Ancak, safra kesesi taşı olan hastaların sadece %3-7'sinde pankreatit gelişir. Safra taşı olan hastalarda, akut pankreatit gelişme riski erkeklerde daha fazladır; ancak, safra taşı prevalansı kadınlarda daha yüksek olduğundan safra taşı pankreatiti insidansı kadınlarda daha fazladır. Küçük safra taşları varlığında pankreatit riskinde artış mevcuttur. Çapı 5 mm'den daha küçük olan taşların daha büyük taşlara kıyasla sistik kanal içinden geçmesi ve ampullayı tıkaması ihtimali daha yüksektir (33, 34).

Önceden bilinen biliyer kolik öyküsü olan hastalarda pankreatitin sebebinin safra taşı olabileceği akla gelmelidir. Akut atak anında laboratuvar değerlerinin bakılması tanı koymada yardımcıdır. Akut pankreatitli hastalarda, etyolojinin safra taşı olduğunu tahmin etmede, klinik olarak en kullanışlı parametrenin serum ALT düzeyi olduğu görülmüştür (35). Bu derlemede, safra taşı pankreatiti tanısı için, 150 İÜ/L ve üzeri serum ALT düzeyi (yaklaşık olarak üç kat yükselme) yüzde 95 pozitif prediktif değere sahipti. Total bilirubin ve ALKP düzeylerinin tanı koymada faydası yokken AST düzeyi ALT gibi faydalıdır. Ek olarak, ilk kez akut pankreatit atağı geçiren tüm hastalara (Karaciğer testlerindeki yükselmelere bakılmaksızın) safra kesesi taşlarını, ortak kanal taşlarını veya ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı bulgularını araştırmak için abdominal USG yapılmalıdır. Alkol kullanım öyküsü olmaksızın safra taşı pankreatiti şüphesi olan hastalarda, kolesistektomi veya cerrahi mümkün değilse, ERCP ile papillotomi nüks oranını azaltır (36).

#### **2.1.7.1.2.Safra Çamuru ve Mikrolitiazis**

Safra çamuru hastalarının çoğu asemptomatiktir. Belirgin hiçbir nedeni saptanamayan akut pankreatitli hastaların %20-40'ında safra çamuru mevcuttur. Başka bir etyoloji saptanmadığı durumlarda, karaciğer testlerinde geçici yükselme ile seyreden akut pankreatit olgularında hastalığın sebebi olarak safra çamuru akla gelmelidir. Safra çamuru, küçük taşlar içeren (çapı <5 mm) safranın, safra kesesindeki visköz halidir (37). Bu hastaların safralarında genellikle kolesterol

monohidrat kristalleri ve kalsiyum bilirubin at granülleri görülür. Çamur özellikle safra kanalından safranın geçiş hızının azaldığı, distal safra kanalı tıkanıklığı olan veya total parenteral beslenme alan, fonksiyonel veya mekanik safra stazı olan hastalarda bulunur. Ek olarak, seftriaksonun biliyer sistem içindeki çözünme kapasitesi aşıldığında, seftriakson safra ile kompleks oluşturarak safra çamuruna sebep olabilir ama safra taşı oluşumu nadirdir. İlaç kesilince bu durum düzelir. Ultrasonda safra çamuru, safra kesesinin en hareketsiz katmanında hipoekoik ve hareketli olarak görünür. Gölgeleme göstermez (38, 39).

### **2.1.7.1.3.Diğer**

Ampulla tıkanıklığınaa neden olan diğer durumlar: biliyer askariyazisin sebep olduğu pankreatit, periampuller divertikül ve pankreas tümörleri / periampuller tümörlerdir. Pankreasta IPMN'ler giderek daha fazla tanı almakta ve özellikle alkol kullanmayan yaşlı erkeklerde bazen akut pankreatite sebep olmaktadır (40-42).

### **2.1.7.2.Alkol**

ABD'de akut pankreatit vakalarının yaklaşık %30'undan alkol sorumludur (43). Alkol, akut pankreatite sebep olduğu düşünülen sindirim enzimleri ve lizozomal enzimlerin pankreas asiner hücreleri tarafından sentezini arttırarak veya asinüsü kolesistokine aşırı duyarlı hale getirerek etki eder. Ayrıca alkolün oddi sfinkterinde relaksasyonu engelleyerek pankreatik kanala reflüye yol açabileceği ileri sürülmüştür. Diğer olası bir teori ise alkolün ya da bir metabolitinin doğrudan pankreas üzerine zararlı etkilerinin olabileceği yönündedir (44, 45).

Akut alkolik pankreatit ile başvuran hastalarda altta yatan kronik pankreatit varlığı konusunda bir tartışma mevcuttur. İlk başta, alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve klinik olarak akut pankreatit ile başvuran alkoliklerin altta yatan kronik hastalığı olduğu düşünüldü. Ancak, akut alkolik pankreatit hastaları ile yapılan bazı uzun dönem çalışmalar sürekli alkol kullananlarda dahi tüm hastaların kronik pankreatite ilerlemediğini göstermiştir (46, 47).

### **2.1.7.3.Sigara**

Yakın zamana kadar, sigaranın alkolle birlikte kullanımına bağılı olarak risk faktörü olduğu düşünülüyordu. Ancak, birçok çalışma mekanizması net olmamakla birlikte sigaranın akut ve kronik pankreatit için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (48, 49).

### **2.1.7.4.Hipertrigliseridemi**

1000 mg / dl (11 mmol / L) üzerindeki serum trigliserid yükseklikleri enflamasyonun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte akut pankreatit ataklarını tetikleyebilir. Akut pankreatit olgularının % 1-4'ünde sebep hipertrigliseridemidir. Genellikle Tip I ve Tip V hiperlipidemi ile birlikte (50, 51).

### **2.1.7.5.Post-ERCP**

ERCP yapılan hastaların % 35-70'inde asemptomatik hiperamilazemi meydana gelir. Post-ERCP pankreatit tanısı, ERCP sonrası hiperamilazemiye genellikle bulantı ve kusma ile birlikte olan inatçı üst abdomen ağrısının eşlik etmesiyle konur. Tanısal ERCP uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 3'ünde, terapötik ERCP uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 5'inde ve oddi sfinkter manometrik çalışmaları yapılan hastaların yüzde 25'e kadarında Akut pankreatit gelişir (52). Çeşitli stratejiler ERCP sonrası pankreatit riskini azaltabilir.

### **2.1.7.6.Hiperkalsemi**

Nadiren de olsa hiperkalsemi akut pankreatite yol açabilir. Pankreatik kanalda kalsiyum depozisyonu ve pankreas parankimi içinde tripsinojenin kalsiyum ile aktivasyonu pankreatit gelişmesine sebep olabilecek mekanizmalardır. Pankreatit ile hiperparatiroidizm birlikteliğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte hiperparatiroidili hastalarda akut pankreatitin gerçek insidansı düşüktür. Kronik

hiperkalsemili hastalarda pankreatit insidansı düşük olup bu hastalarda pankreatit gelişiminden serum kalsiyumunun akut yükselmesi sorumludur. Deneysel bir modelde, akut kalsiyum infüzyonu yapılan ratlarda hiperamilazemi ve akut pankreatitin doza bağımlı karakteristik morfolojik değişiklikleri meydana gelmiştir (53, 54).

### **2.1.7.7.Genetik Mutasyonlar**

Birçok genetik mutasyon pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Pankreatitin kalıtsal formları tekrarlayan akut pankreatit olarak karşımıza çıkabilir ama sonunda kronik pankreatite ilerler. Kromozom 7q35 üzerindeki katyonik tripsinojen kodlayan bir serin proteaz 1 geni (PRSS1)'nde fonksiyon kazanan mutasyonlar otozomal dominant kalıtılan bir herediter pankreatit formu ile sonuçlanır. CFTR gen mutasyonu, otozomal resesif kalıtılan bir herediter pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. SPINK1; pankreatit gelişiminde eşik düşürücü ve hastalık geliştirici olarak rol oynar. CTRC mutasyonları da AP'de gözlenmiştir (55).

### **2.1.7.8.İlaçlar**

Bazı verilere göre insidansının arttığı belirtilse de ilaçlara bağlı pankreatit nadirdir (% 0.3-1.4). İlaça bağlı pankreatitte çeşitli ilaçlar ve birtakım farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar: immünolojik reaksiyonlar (6-merkaptopürin, aminosalisilatlar, sülfonamidler), doğrudan toksik etki (diüretikler, sülfonamidler), toksik metabolitinin birikmesine bağlı (valproik asit, didanozin, pentamidin, tetrasiklin), iskemi (diüretikler, azatioprin), intravasküler tromboz (östrojen) ve pankreas sıvı viskozitesinde artış (diüretikler ve steroid). İlaça bağlı pankreatit hiçbir ayırt edici klinik özelliğe sahip değildir. Dikkatli ilaç öyküsü alınması ve biraz fazla kuşkucu olmak tanı koymak için önemlidir. Hastalığın zaman içinde gelişimi hastalığa sebep olan ilaca bağlıdır. Örnek olarak; immünolojik reaksiyon ile meydana gelen pankreatit, ilaç başlanınca ortaya çıkan immünolojik yan etkilerden (döküntü ve eozinofili) sonra birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir.

Bunun aksine; valproik asit, pentamidin veya didanozin kullanan hastalarda (muhtemelen toksik metabolik ürünlerin kronik birikimine bağlı pankreatit gelişimine sebep olan ilaçlar) ilaç kullanımından aylar sonrasına kadar pankreatit gelişmeyebilir. İlaça bağlı pankreatitte prognoz genellikle çok iyidir ve mortalite düşüktür (56, 57).

### **2.1.7.9.Enfeksiyonlar ve toksinler**

Pankreatitin, sıklığı bilinmemekle birlikte bazı enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu görülmüştür. Virüsler: Kabakulak, Coxsackievirus, HBV, CMV, VZV, HSV, HIV. Bakteriler: Mikoplazma, Legionella, Leptospira, Salmonella. Mantarlar: Aspergillus. Parazitler: Toksoplazma, Cryptosporidium, Ascaris.

Bireylerin sadece yüzde 70'inde enfeksiyöz ajanların sebep olduğu karakteristik bulgular mevcuttur ve bu enfeksiyöz ajanın tedavi değeri bilinmemektedir. Bu nedenle idiyopatik pankreatitlerde herhangi bir enfeksiyon araştırmak için rutin tetkik önerilmez. AP ile HIV enfeksiyonu arasında da ilişki gösterilmiştir. AP primer HIV enfeksiyonunun bir parçası olabileceği gibi daha sıklıkla fırsatçı enfeksiyonun kendisine bağlı (Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium-intracellulare) veya fırsatçı enfeksiyonların (pentamidin) ya da HIV virüsünün tedavisi (didanozin) için alınan ilaçların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (58, 59). Araknitler ve sürüngenlerin (Kahverengi keşiş örümceği, bazı akrepler ve Gila canavarı kertenkele) zehirlerine bağlı kolinerjik uyarı pankreatit ile ilişkili bulunmuştur.

### **2.1.7.10.Travma**

Künt veya penetran travmalar pankreasa zarar verebilmekle birlikte, bezin yerleşimi retroperitoneal olduğundan bu yaralanmalar nadirdir. Travmatik pankreatit tanısı zordur ve yüksek derecede şüphe gerektirir. Travma hafif bir kontüzyondan şiddetli ezilme yaralanmasına ya da bezin kesisine kadar uzanabilir ve genellikle bezin vertebra üzerinden geçtiği noktada oluşur (60).

### **2.1.7.11.Pankreas Divisum**

Pankreas divisum, embriyolojik gelişim sırasında dorsal ve ventral pankreasın birleşiminde meydana gelen hata sonucu ayrı ayrı pankreatik duktal sistem gelişmesidir. Otopsi serilerinde yaklaşık % 7 oranında saptanmaktadır. Pankreatite neden olup olmadığı henüz tartışmalıdır.

### **2.1.7.12.Vasküler Hastalıklar**

Pankreatik iskemi pankreatitin klinik açıdan önemli ama nadir görülen bir sebebidir. İskemi ile oluşan pankreatit sebepleri; SLE, PAN, ateroembolizm, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok gibi durumlardır. Hastaların çoğunda iskemiye sekonder hafif pankreatit atakları olmasına rağmen ölümcül nekrotizan pankreatit de gelişebilir. Kardiyak cerrahi uygulanan 300 hastanın izlendiği bir çalışmada hastaların 81'inde (yüzde 27) hiperamilazemi gelişmiş ve 3 hastada nekrotizan pankreatit meydana gelmiş (61).

### **2.1.7.13.Gebelik**

Akut pankreatit gebelik sırasında nadirdir. Gestasyonel hiperlipidemik pankreatit çoğunlukla gebelik öncesi lipid metabolizma bozukluğu olan kadınlarda görülür. Kesin olmamakla birlikte altta yatan hipertrigliseridemi olan kadınlarda gebelik, pankreatit riskini arttırmaktadır (62). Akut pankreatitli 96 gebe hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, hastaların büyük kısmında (yüzde 96) komplikasyon izlenmemiştir. Diğer ciddi inflamatuvar hastalıklar gibi premature doğum riski yüksek olmasına rağmen fetal sonuçlar iyidir. İlk trimesterde pankreatit gelişen hastalarda fetal kayıp (%20) ve erken doğum (%16) riski yüksektir (63). Gebelikte akut ve kronik pankreatit yönetimi gebe olmayan bireylerinkiyle benzerdir.

#### **2.1.7.14.İdiyopatik**

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 30'unda öykü, laboratuvar testleri ve hepatobilier USG ile hiçbir bariz etyoloji saptanmayabilir. Tekrarlayan pankreatit için yapılan kapsamlı tetkiklerden (MRG, MRCP, EUS, ERCP, mikrolitiazis için safra analizi ve Oddi sfinkter manometri gibi) sonra, akut pankreatitli hastaların yaklaşık % 15-25'i idiyopatiktir.

#### **2.1.7.15.Diğer Nedenler**

Tekrarlayan pankreatitin diğer nadir bir nedeni duodenal inflamasyon ve papiller stenoz ile pankreatit oluşumuna sebep olan çölyak hastalığıdır (64). Otoimmün pankreatit genelde kilo kaybı, sarılık, görüntüleme tetkiklerinde neoplasm izlenimi veren pankreatik genişleme ile kendini gösterse de bazen akut pankreatit şeklinde ortaya çıkabilir. Bu hastalarda Serum IgG4 seviyeleri yüksek saptanmaktadır (65). Son olarak, anoreksiya nervoza tanısı olan hastalarda meydana gelen pankreatitler de rapor edilmiştir.

#### **2.1.8.Patogenez**

Akut pankreatit patogenezini henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bu konuda pek çok teori ileri sürülmektedir. Etanol, obstrüksiyon, hiperkalsemi gibi faktörler pankreatiti tetikleyebilmektedir. Bu faktörlerin ortak yolağı pankreas asiner hücre içerisinde tripsinojenin erken aktivasyonudur. Asiner hücre içerisinde az miktarda tripsin aktivasyonu, pankreasta yine hücre içerisinde depolanan pankreatik proteaz inhibitörleri tarafından durdurulabilmektedir. Fazla miktarda tripsinin aktive olması durumunda pankreastaki savunma mekanizmaları yetersiz kalır ve diğer sindirim enzimlerinin de aktive olması ile lokal ve sistemik komplikasyonlar ortaya çıkar (66). Pankreasta enzim aktivasyonunun ardından inflamatuvar sitokinler ortaya çıkmaktadır. Ortama salınan serbest radikaller inflamasyonu artırıp pankreas mikrosirkülasyonunda değişiklikler oluşturmaktadır. Sitokinlerin artışına bağlı damar

geçirgenliğinde artış, kompleman sisteminin aktivasyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelmektedir (67).

Akut pankreatitte en erken bulgu asiner hücre içerisinde tripsinojenin uygunsuz şekilde aktive olmasıdır. Tripsinojenin pankreasta erken aktivasyonu ile ilgili iki mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan biri tripsinojenin otoaktivasyonu, diğeri ise Katepsin B gibi pankreastaki diğere proteazlar tarafından aktivasyonudur. Pankreasta hücre içi tripsin inhibitörlerinin fonksiyonunun veya miktarının azalması, lizozomal enzimlerin ve zimojenlerin hücre sitoplazmasına kaçağı, zimojenlerin aktive olmuş proteazlarla birleşmesi, sekrete olmuş aktif zimojenlerin tekrar endositozla hücre içine alınması ileri sürülen diğere patojenik mekanizmalardır (68).

Pankreasın ekzokrin fonksiyonları; sindirim enzimlerinin sentezi, depolanması ve salgılanmasıdır. Normal şartlarda pankreasta inaktif formda depolanan bu enzimler duodenuma ulaştıktan sonra aktif forma dönüşürler. Tripsin proteolitik bir enzimdir. Pankreasta depolanan diğere enzimleri aktive etme özelliğine sahiptir. Parankim içerisinde sindirim enzimlerinin erken aktivasyonuna karşı pankreas tarafından serin proteaz inhibitörü olarak adlandırılan proteinler salgılanır. Bu moleküller aktive olmuş tripsine bağlanıp enzimi inhibe ederek etki gösterirler. Ancak pankreasın serin proteaz inhibitörü sentezleme kapasitesi sınırlıdır ve sadece mevcut aktif enzimlerin % 20'sini inaktive etme kapasitesine sahiptir. Aktif haldeki pankreatik enzimlerin otodijesyonu da ikinci bir savunma mekanizmasıdır. Pankreatit atağı sırasında bu savunma mekanizmaları yetersiz kalmaktadır. Aktive olan pankreas enzimleri; kimotripsinojen, lipaz, fosfolipaz, elastaz ve karboksipeptidazdır. Kimotripsin; triptofan, tirozin, ve fenilalanin peptid zincirlerini parçalar. Pankreatik lipaz, lipid ve trigliseridleri parçalayarak lipid peroksidasyonuna ve mikrosirkulasyonda değişikliklere yol açar. Fosfolipazlar fosfolipidleri parçalar. Sonuçta PAF aktive olur, vasküler geçirgenlik artar, pankreasta iskemi gelişir. Elastaz, pankreasta ekstraselüler matris elemanlarını parçalar ve protein yıkımını artırarak pankreasa yayılır. Karboksipeptidazlar da benzer şekilde pankreas dokusuna hasar vermeye devam ederler. Pankreastaki aktive olmuş proteolitik enzimler kallikrein-kinin sistemini aktive ederler. Ortaya çıkan bradikinin kan damarlarında genişlemeye, vasküler geçirgenlikte artışa yol açar ve hipotansiyon gelişir. Pankreas enzimleri pankreası sindirip lokal doku hasarı ve yağ nekrozuna yol açarken aynı

zamanda dolaşıma karışıp sitokinlerin aktivasyonuna ve akciğer, beyin gibi uzak organ hasarına yol açarlar. Pankreatik enzimler ayrıca kompleman sisteminin ve trombofibrinolitik sistemin aktivasyonunu gerçekleştirerek mikrovasküler yapılarda trombozlara sebep olurlar (66-68).

Pankreasın nekrozu ve inflamasyonu sırasında birçok sitokin ortama salınmaktadır. İnflamasyon sırasında IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa ekspresyonunun pankreasta arttığı gösterilmiştir. IL-8 ortama nötrofillerin göçünü hızlandırır. Proinflamatuvar sitokinlerin bir diğer özelliği hücreler arası adhezyon moleküllerinin sekresyonunu arttırmasıdır. Böylece inflamasyon daha geniş bir alana yayılır. Ciddi pankreatitte proinflamatuvar sitokinlerde artış ve antiinflamatuvar sitokinlerde azalma meydana gelir. Bu durum hastalığın ilerlemesine yol açar (69). PAF endotel, makrofaj ve plateletler tarafından sentezlenen hücre zarı lipidlerinin bir parçasıdır. PAF pankreastaki fosfolipaz A2 tarafından aktive edilir; inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, agregasyonu ve serbest radikallerin sentezinden sorumludur. Dokuda iskemiye ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açar. PAF kapiller geçirgenliğini artırarak multiorgan yetmezliğine yol açar (70).

Akut pankreatitin erken fazında pankreas lobullerindeki arteriollerde vazospazm meydana gelir. Postkapiller venüllerde nötrofiller staza uğrar, vasküler geçirgenlik artar ve sonuçta pankreas perfüzyonu oldukça azalır. İskemi, kalsiyumun ortama salınmasına ve lizozom membranlarının parçalanmasına yol açar. TNF alfanın vasküler geçirgenliğin artmasında, trombositlerin agregasyonunda, NO sentezinin artmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Sonuçta vasküler yapılar genişler ancak pankreasın sirkülasyonu bozulur, damarsal yapılar içinde staz meydana gelir ve trombüsler gelişir. Hücreler arası basınç arttığı için eritrositler ekstrasellüler aralığa göç ederler. Dokuda hemoraji, iskemi, nekroz, inflamasyon ve ödem görülür (71). Akut pankreatitte benzer değişikliklerin akciğer alveolleri içerisinde de olduğu gösterilmiştir.

Ciddi akut pankreatitte hücresel immunité bozulmaktadır. Özellikle CD4 ve CD8 pozitif lenfositlerin azaldığı bildirilmiştir. Gastrointestinal epitel geçirgenliği bozulduğundan barsak mukozasından transloke olan bakteriler periton, lenf nodları ve kan dolaşımına ulaşırlar. Endotoksinler salgılayarak IL-6 ve IL-8 üretimini artırırılar. IL8 ile birlikte TNF alfa ve IL-1 artışı pankreas ve diğer organlara nötrofil

göçünü hızlandırır. Çoğu vakada endojen süperoksit dismutaz aktivitesinin azalması, glutasyon sentezinin azalması, buna karşın serbest radikallerin artması sonucunda hücre içi organeller ve hücre zarı hasarı oluşur. Nötrofil elastaz ve araşidonik asit metabolitleri organ hasarını artırmaktadır. Plazma nötrofilik elastaz aktivitesi ile pankreatit şiddeti paralellik gösterir. Akut pankreatitte en sık izlenen komplikasyonlar arasında ARDS, DIC, enfekte pankreas nekrozu sayılabilir. ARDS gelişimi ile ilgili farklı mekanizmalar ileri sürülmektedir. Fosfolipaz A2'nin dolaşım yolu ile akciğere ulaşması ve alveolar hücrelerde hasara yol açması en önemli mekanizmalardan birisidir. Makrofaj fonksiyonlarında bozukluk olması ve alveollerdeki fibrinin uzaklaştırılmaması, ortama nötrofillerin göçü ve nötrofil elastazın doku harabiyeti, PAF'a bağımlı vasküler geçirgenlikte artış ARDS'nin diğer sebepleri arasındadır. DIC, pankreatit sırasında periton içerisine aşırı sıvı kaybının ve hipovoleminin sonucu olarak gelişen hiperkoagülasyon sonucu meydana gelmektedir. İnfekte pankreas nekrozu ve absesi, gastrointestinal traktüsten transloke olan bakterilere sekonder gelişebilmektedir (72, 73).

### **2.1.9.Klinik**

Akut pankreatitte, hastanın ilk ve en önemli şikayeti epigastriumdan başlayıp sırta yayılan, kuşak tarzında, sürekli ve şiddetli karın ağrısıdır. Ağrı sıklıkla ağır bir yemeği takiben ortaya çıkar. Devamlı olup künt ya da batıcı tarzdadır. Yemek yeme ile ve süpin pozisyonda uzanmakla artar. Sol yan tarafa yatıldığında ve oral alım olmadığında azalır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder. Daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede karın bulguları normal olan hastalarda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Erken dönemde ortaya çıkan ikinci belirti sürekli ve yineleyen kusmalardır. Olguların %60-90'ında görülür. Kusma sonrası rahatlama görülmez. İlk birkaç gün içerisinde hastanın ateşi 37.8-38.9°C'ye kadar yükselebilir. Vücut ısısı 39°C'yi aşan

hastalarda psödokist, infekte pankreatik nekroz, kolanjit, pnömoni, septik şok gibi komplikasyonları düşünmek gerekir.

Hemorajik pankreatitte; periumbilikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi) ve inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor lekeler oluşabilir. Bu lekeler subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir rastlanan, hemorajik pankreatinin nonspesifik bulgularıdır. Nadiren hipokalsemik tetani görülür (%1), kötü prognoz göstergesidir. Hastalığın ileri evrelerinde, subkutan yağ nekrozuna bağlı eritema nodozum benzeri lezyonlara rastlanabilir. Hastaların yaklaşık %20-30'unda koledok taşlarına bağlı veya inflame pankreas tarafından koledogun basıya uğramasına bağlı sarılık görülebilir.

Akut pankreatit olgularında, inflamasyonun diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile toraksa geçmesi ve dolaşımdaki toksik maddelerin alveollerdeki harabiyetine bağlı plevral effüzyon, diafragmada yükselme, alt loblarda infiltrasyon, atelektazi gibi pulmoner semptom ve bulgular görülebilir. Intravasküler volüm azlamasına bağlı, hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen ölçülerde kardiyovasküler depresyon oluşabilir (74, 75).

## 2.1.10.Tanı

### 2.1.10.1.Laboratuvar Yöntemleri

**Amilaz:** Akut pankreatit tanısında en çok kullanılan ve en önemli laboratuvar bulgusudur. Ucuz, hızlı, basit bir yöntemdir ve birçok yerde bakılabilir. Serum amilaz konsantrasyonu akut atağın 2-12 saatlerinde yükselmeye başlar, atağın başlangıcından 6 saat sonra normalin 2,5 katına çıkar ve genellikle 3-5 gün sonra normale döner. 1000 IU/l üzerindeki değerler genel olarak biliyer pankreatit için tipiktir, ancak tanısız değildir. Alkole bağlı AP ve hipertrigliseridemide amilaz değerleri normal olabilir. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur. Amilaz vücudun diğer birçok doku ve organında da bulunur ve pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Pankreas dışında tükrük bezi, over, meme,

akciğer, karaciğer ve ince barsak gibi organlarda da amilaz bulunmaktadır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı, tükürük bezi hastalıkları (enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, kanser), kronik karaciğer hastalığı, sindirim sistemi hastalıkları (koledok taşı, akut kolesistit, perforé ülser, intestinal obstruksiyon, crohn hastalığı, mezenter embolisi), diyabetik ketoasidoz, akciğer hastalıkları (pnömoni, pulmoner emboli, kanser), jinekolojik hastalıklar (ektopik gebelik, over tümörleri), makroamilazemi gibi durumlarda da amilaz yüksek saptanabilir. Amilaz tayini, enzimin en yüksek oranda bulunduğu doku pankreas olduğundan akut pankreatit tanısında yine de en yararlı biyokimyasal göstergedir. Akut pankreatit sırasında idrar amilaz değerleri de yükselir. Amilaz / kreatinin klirens oranı akut pankreatit tanısında kullanılmış ancak yararsız olduğu saptanarak günümüzde terk edilmiştir. Ancak bu inceleme makroamilazemiye bağlı hiperamilazemilerin ayırıcı tanısında faydalı olabilir (74).

**Lipaz:** Akut pankreatit olgularında serum lipaz konsantrasyonu da artar ve amilaza oranla daha uzun süre yüksek düzeyde kalır. Glomerüler filtrasyondan sonra tamamen emilir ve idrarda görülmez. Semptomların başlamasından itibaren 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14 gün sonra normale döner. Her yerde ölçüm olanağı olmaması ve amilazdan daha geç yükselmesi dezavantajlarıdır. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre devam ettiği için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir. Lipazın çoğu pankreas kaynaklı olduğu için akut pankreatitte sensitivite ve spesifitesi daha yüksektir. Pankreasın yanı sıra az miktarda karaciğer ve mideden de salgılanan bir enzimdir. Kronik böbrek yetmezliği, akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu ve mezenter iskemi gibi hastalıklarda da yükselebilir (76).

**Diğer parametreler:** Serum tripsinojen, fosfolipaz A2, Elastaz ve TAP daha kompleks, pahalı ve zaman gerektiren tetkikler olduğu için rutinde kullanılmazlar. Akut pankreatitin şiddeti ile kolerasyon gösterirler ve ağır akut pankreatit için prediktör olarak kullanılabilirler. Serum düzeyleri daha uzun süre yüksek kaldığından ölçümleri, hastaneye geç başvurup amilaz ve lipazı normal olan hastalarda faydalı olabilir.

CRP, inflamasyona cevap olarak KC'de sentezlenir. CRP akut faz reaktanı olup, AP'e spesifik değildir. CRP'nin > 150 mg/dl olması, şiddetli pankreatiti

düşündürür. Uzun süreli yükseklik, pankreas nekrozunu işaret edebilir. IL-6, IL-8, IL-10, TNF seviyeleri de AP de yükselir.

Tam kan sayımı, Kan şekeri, BUN, Kr, AST, ALT, LDH, Total ve Direk Bilurubin, ALKP, GGT, albümin, Ca başta olmak üzere serum elektrolitleri ve kolesterol paneli AP’te istenen diğer tetkiklerdir. Hemogramda genellikle lökositoz izlenir. ALT seviyesinin normalin 3 katından yüksek olması, safra taşına bağlı pankreatiti düşündürür. Pankreatitin başlangıcından itibaren 2.-3. günde hastaların yaklaşık %30’unda hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi, kalsiyumun yağ nekrozu alanlarında sekestrasyonuna ya da gelişen hipoalbüminemiye bağlıdır. Trigliserid yüksekliğine bağlı pankreatitte serum süt görünümünde olabilir. Dispneik AP’li hastalarda arteryel kan gazı da bakılmalıdır (50, 74, 77, 78).

### 2.1.10.2.Görüntüleme

**Direk Grafi:** AP’te yeri sınırlıdır. Bununla birlikte; pankreasa komşu ince barsak ansındaki lokal ileusa bağlı “sentinel loop” belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı tranvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut-off belirtisi), mezenter infarktüsü gelişmişse barsak duvarında parmakla basılmış gibi görünüm (thumb-printing), perforasyona yol açmış ise sağ subdiyafragmatik bölgede serbest hava varlığı, asite bağlı silik görünüm, retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kası ve böbrek) belirsizleşme AP hastalarında ayakta direk batın grafilerinde izlenebilen bulgulardır. Akciğer grafisinde ise plevral efüzyon, atelektazi ve bilateral diyafragma yüksekliği izlenebilir.

**Abdominal Ultrasonografi (USG):** AP etyolojisinin saptanmasında biliyer sistemin değerlendirilmesi açısından çok değerlidir. Pankreasta ödem, peripankreatik sıvı, pankreas sınır düzensizliği, biliyer sistem taşları, abse ve psödokist, kalsifikasyonlar USG ile görülebilir. Ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Gebelikte kullanılabilir. Vakaların %20-40’ında gaz nedeniyle pankreasın değerlendirilememesi en önemli sınırlayıcı etkindir. Gerektiğinde sık sık tekrarlanabilme olanağı olduğundan özellikle AP takibinde önemlidir (79). Endoskopik USG safra taşlarının saptanmasında MRCP’den daha duyarlı olmakla

birlikte invaziv bir işlem olması ve az merkezde yapılabilmesi nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Pankreas parankimini ve pankreatik kanalı göstermede abdominal USG'den üstündür (80).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** BT hem akut pankreatit tanısında hem prognozun belirlenmesinde hem de komplikasyonların tespitinde önemli bir tanı aracıdır. Komplike olmayan, tanısı kesin olan hastalarda rutin BT çekilmesine gerek yoktur. Tedavinin 72. saatinden sonra karın ağrısında azalma olmayan, ateş yanıtı alınamayan, bulantı-kusmaları devam eden ve kan tetkiklerinde inflamasyon belirteçleri yüksek olan (kısacası tedaviye yanıt alınamayan) hastalarda; nekroz olup olmadığını ve lokal komplikasyonları değerlendirmek için BT önerilir. Özellikle İV kontrast madde verilerek çekilen BT'nin prognoz tayininde yeri büyüktür. Dinamik kontrast BT ise akut pankreatit tanısında ve nekrozu göstermede en etkili yöntemdir. Safra yolları patolojilerini göstermede BT'nin USG'ye üstünlüğü yoktur (79, 81).

**MRG/MRCP/ERCP:** MRG gebelerde, kontrast alerjisi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilebilir. BT'ye alternatif, başarılı ve noninvaziv bir yöntemdir. MRCP pankreas kanalı ve safra yollarının incelemesinde gittikçe önem kazanan bir görüntüleme yöntemidir. Koledokolitiazisi yüksek sensitivite ve spesifite ile gösterse de EUS koledokolitiazisi göstermede MRCP'den daha duyarlıdır. MRCP'nin non-invaziv olması, kontrast madde kullanılmaması, iyonizan radyasyon olmaması, pankreas kanalıyla bağlantısız psödokistleri gösterebilmesi, pilor stenozu olan ve gastrektomi öyküsü olan hastalarda kullanılabilmesi ERCP'ye üstünlükleridir. ERCP özellikle sebebi belirlenemeyen pankreatit olgularında duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılmakla birlikte daha çok terapötik amaçlı kullanılmaktadır. Kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında ERCP ile erken dönemde tedavi amaçlı sfinkterotomi yapılabilir. Ayrıca pankreatik kanal dilatasyonu, stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi gerçekleştirilebilir.

### 2.1.11.Şiddetin Belirlenmesi ve Prognostik Faktörler

Akut pankreatit prognozunun öngörülmesinde birçok skorlama sistemi bildirilmiştir ama hiçbiri mükemmel değildir. Bunlar kurumlararası karşılaştırmalar

ve raporlama için bazı hasta gruplarında faydalıdır. Ancak yatak başı hastada AP ciddiyetinin öngörülmesinde yüksek doğruluk oranı yoktur. Daha yoğun bakım ve agresif tedavi alacak hastaların triajı için klinisyenin kararında önemlidir. Birçok skorlama sisteminin (örneğin, Ranson, Glasgow) tamamlanması 48 saat sürebilir, sadece bir kez kullanılabilir ve yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmayabilir. Ek olarak, invaziv olduğundan ve belirli komplikasyonlara odaklandığından bazıları sınırlı yarara sahiptir (Ör: Diagnostik periton lavajı). Bunun sonucunda, bu sistemlerin çoğu rutin olarak kullanılmamaktadır.

Akut pankreatitin prognozu hastalığın şiddetine bağlıdır. Hastalığın şiddetinin ve klinik gidişinin erken dönemde öngörülebilmesi çok önemlidir. Hastaların %70-80'i hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir tablo gösterirken %20-30'luk bölümü ağır seyirli ve mortal bir tablo gösterir. Bu nedenle, hastalığın seyrinin erken döneminde akut pankreatitin şiddetini saptamak; hastaların yoğun bakım ünitesine triajına olanak sağlayarak, multiorgan yetmezliğinin bulgularının daha yoğun monitorize edilmesine, daha etkili hidrasyona ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesine olanak sağlayarak büyük önem taşır. Akut pankreatitin şiddeti, yatakbaşı hasta değerlendirme, skorlama sistemleri, serum belirteçleri ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gibi değişik metodlarla değerlendirilir. Çeşitli araştırma gruplarınca hastalığın şiddetini ve prognozunu tayin etmeye yönelik kriter ve skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Maalesef hiçbiri ideal değildir.

#### **2.1.11.1. Ranson Skorlaması**

Skorlamaya dayalı olan Ranson kriterleri AP şiddetini en erken gösteren skorlama sistemlerinden birisidir. 1974 yılında Ranson ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Ranson kriterleri 11 parametreden oluşur. Parametrelerden beşi başvuru anında, altısı sonraki 48 saat içinde değerlendirilir. Biliyer pankreatit için sonraki bir değişiklik ile sadece 10 parametre dahil edilmiştir. Artan skor ile birlikte mortalite de artar. 11 bileşenli skor kullanıldığında, skor < 3 iken mortalite % 0-3, skor ≥ 3 iken mortalite % 11-15, skor ≥ 6 iken mortalite % 40 (24, 77).

**Tablo 2.** Ranson Kriterleri (82)

<b>Başvuru anında</b>	
<b>Non biliyer pankreatit</b>	<b>Biliyer pankreatit</b>
Yaş > 55	Yaş > 70
WBC > 16000/mm <sup>3</sup>	WBC > 18000/mm <sup>3</sup>
Glukoz > 200 mg/dl	Glukoz > 220 mg/dl
AST > 250 IU/L	AST > 250 IU/L
LDH > 350 IU/L	LDH > 400 IU/L
<b>48. saat</b>	
<b>Non biliyer pankreatit</b>	<b>Biliyer pankreatit</b>
Hematokritte düşme > %10	Hematokritte düşme > %10
Baz açığı > 4 mEq/L	Baz açığı > 5 mEq/L
Sıvı replasmanı > 6L	Sıvı replasmanı > 4L
BUN artışı > 5 mg/dL	BUN artışı > 2 mg/dL
Kalsiyum < 8 mg/dl	Kalsiyum < 8 mg/dl
	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg

### 2.1.11.2. APACHE II Skoru

APACHE II skoru yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. Kronik hastalığın prezentasyonuna ve yaşa dayanan ekstra puanlarla birlikte 12 fizyolojik ölçek vardır. Muhtemelen AP şiddetine yönelik skorlama sistemlerinden en geniş çaplı olanıdır. İyi bir negatif prediktif değere sahiptir. Şiddetli AP'i tahmin etmede ılımlı bir pozitif prediktif değere sahip olup her gün uygulanabilir. İlk 48 saat boyunca azalan değerler hafif bir atağı düşündürmekteyken artan değerler şiddetli bir atağı düşündürmektedir. Çalışmalar skor < 8 iken mortalitenin % 4'ten az olduğunu, skor 8 ve üzeri iken mortalitenin % 11-18 olduğunu göstermektedir. APACHE II skorunun bazı kısıtlamaları da vardır; karmaşıktır ve kullanımı zahmetlidir, interstisyel/nekrotizan pankreatit ve

steril/enfekte nekroz arasında ayırım yapamaz. Son olarak, ilk 24 saat içinde düşük bir prediktif değere sahiptir (10, 24, 77).

APACHE II skoruna VKİ de eklenmesi ile (APACHE O olarak da bilinir) oluşturulan bir çalışmada, şiddetli pankreatiti öngörmede klasik APACHE II skoru ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuç alındığı gözlenmiştir. VKİ 25-30 arasında ise 1 puan, VKİ > 30 ise 2 puan eklendi. Ancak, APACHE O ile daha iyi sonuç alındığını gösteren başka bir çalışma yoktur. Yoğun bakım hastalarında, APACHE II skoru ile kıyaslanabilecek olan Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II oluşturulmuştur (82, 83).

**Tablo 3.** APACHE II Skorlama Sistemi (10)

PUANLAMA	(+ 4)	(+ 3)	(+2)	(+1)	0	(+1)	(+2)	(+3)	(+4)
Rektal ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama Kan Basıncı	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız / dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum hızı / dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenasyon a)FİO <sub>2</sub> >0.5	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b)FİO <sub>2</sub> <0.5	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Arteriyel PH	>7.7	7.6-7.69	-	5.5-5.9	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa x2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HCO <sub>3</sub> (kan gazı yoksa)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

### 2.1.11.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) Skoru

SIRS varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir. İlk çalışmalar pankreatitin şiddetini tahmin etmede güvenilir olduğunu ve yatak başında her gün kolayca uygulanabilir olma avantajına sahip olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada; SIRS olmayanlarda, başvuru anında SIRS olup persiste etmeyenlerde ve başvurudan itibaren ısrarlı SIRS olanlarda ölüm oranları sırasıyla % 0, % 8 ve % 25 olarak saptandı (84). Başka bir çalışmada; birinci günde AP ve SIRS olan hastalarda (özellikle üç ya da dört SIRS kriteri olanlarda) birinci günde SIRS olmayanlara kıyasla AP şiddetinin daha fazla olduğu saptandı (85). SIRS skoru diğer daha komplike skorlar ile kıyaslanabilir, hazırdır ve ucuzdur.

**Tablo 4. SIRS Skorlama (86)**

<b>Aşağıdaki durumlardan iki ve daha fazlası</b>
Ateş > 38,3°C veya <36,0°C
Nabız > 90
Solunum > 20 / dk veya PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg
WBC > 12,000 hücre / mL veya < 4000 veya > 10 immatür(band)

### 2.1.11.4. BISAP Skoru

BISAP skorunun gelişimi 2000-2001 yılındaki 17,922 AP vakasına dayanmaktaydı ve 2004-2005 yılındaki 18,256 vakalık seri ile doğrulandı. Hastalara ilk 24 saat içinde aşağıdakilerden her biri için 1 puan verilir: BUN > 25 mg / dL, bozulmuş mental durum, SIRS (SIRS skoru ile aynı kriterler kullanılarak), yaş > 60 ve plevral efüzyon varlığı. Beş puan alan hastalarda mortalite oranı % 22 iken, sıfır puan alan hastalarda mortalite oranı %1'den daha azdır (87). 185 hastanın dahil edildiği bir doğrulama çalışmasında BISAP skorunun performansı APACHE II, Ranson kriterleri ve BT şiddet indeksi sistemi ile benzer bulunmuştur (88). Diğer skorlama sistemlerinin çoğunda olduğu gibi BISAP skoru da müdahale gereksinimi, yoğun bakım ihtiyacı ve uzun süren hastane yatışı gibi problemler nedeniyle onaylanmamıştır.

### 2.1.11.5. Harmless Akut Pankreatit Skor

Harmless akut pankreatit skoru genellikle başvuru anından itibaren 30 dakika içinde hesaplanabilir ve hesapta üç parametre dikkate alınır: defans veya rebound bulunmaması, hematokritin normal olması ve serum kreatininin normal olması. Bu, 394 hastadan oluşan bir kohort grubundan elde edilmiştir ve 452 hastadan oluşan bir kohort grubu ile doğrulanmıştır (89). Üç parametreden hiçbiri mevcut değilse bu hastalar masum hastalık olarak kabul edilmiştir.

### 2.1.11.6. Imrie's Skor (Modifiye Glasgow II skorlaması)

Hem alkole bağlı hem de biliyer pankreatit şiddet değerlendirmesinde, sensitivitesi Ranson skorlamasından yüksek olduğundan daha çok önerilmektedir. Ranson kriterlerindeki madde sayısı 8'e indirilerek [Yaş > 55, WBC > 15,000/mm<sup>3</sup>, Glukoz > 180mg/dL (diyabeti olmayanlarda), LDH > 600U/L, Ca < 8 mg/dL, PaO<sub>2</sub> < 60mmHg, albumin < 3.2gr/dL, Üre > 45mg/dl] oluşturulmuştur. Skor  $\geq 3$  ise ciddi AP olarak kabul edilmektedir (90). Daha az parametrenin kullanılıyor olması Ranson skorlamasından daha çok tercih edilme nedeni olarak görülmektedir. Hem Ranson hem de Imrie ölçütlerinin, hastanın başvurusundan ancak 48 saat sonra kesinleşmeleri bu skorlama sistemlerinin kullanımını kısıtlar.

### 2.1.11.7. BT şiddet indeksi

BT'de sıvı koleksiyonu bulunması, inflamasyon ve nekroz derecesine göre BT şiddet skoru (Balthazar skoru) geliştirilmiştir. BT şiddet indeksi > 5 olan hastalarda skor < 5 olan hastalara göre ölüm 8 kat, uzun hastane yatışı 17 kat, nekrozektomi 10 kat daha fazlaydı (91). BT'de nekroz şiddetli bir atağı öngörse de nekroz derecesi ile organ yetmezliği ve ölüm arasında net bir korelasyon yoktu.

**Tablo 5.** Balthazar skorlaması (11)

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

### 2.1.12. Akut Pankreatit Sınıflaması

Revize Atlanta sınıflama sistemi akut pankreatiti iki ana gruba ayırır (12):

- Ayırt edilebilir doku nekrozu olmaksızın, pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterize akut interstisyel ödematöz pankreatit
- Pankreas parankim nekrozu ve / veya peripankreatik nekroz ile karakterize nekrotizan akut pankreatit,

Şiddetine göre akut pankreatit aşağıdaki gibi ayrılır (92):

- Organ yetmezliği ve lokal ya da sistemik komplikasyonlar olmaması ile karakterize hafif akut pankreatit
- Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ve / veya kalıcı organ yetmezliği (> 48 saat) olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyonlar ile karakterize orta şiddetli akut pankreatit
- Bir veya birden fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli akut pankreatit

Ranson skoru  $\geq 3$  veya APACHE II skoru  $\geq 8$  olması şiddetli AP göstergeleridir.

### 2.1.13. Akut Pankreatitte Komplikasyonlar

#### 2.1.13.1. Lokal Komplikasyonlar (12, 93)

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları şunlardır: akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve enkapsüle nekroz. Akut peripankreatik sıvı toplanması ve akut nekrotik koleksiyonlar pankreatitin başlangıcından sonra 4 hafta içinde gelişirken, pankreatik psödokist, abse ve kapalı nekroz genellikle akut pankreatit başlangıcından itibaren 4. haftadan sonra meydana gelir.

**Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu:** Sıvı koleksiyonları genellikle pankreatitin erken döneminde gelişir. APFC'nin iyi tanımlanmış bir duvar yapısı yoktur, sınırları düzensizdir, genellikle asemptomatik seyrederek ve drenaj ihtiyacı olmaksızın kendiliğinden düzelir. Bir kısmı ise pankreas absesine veya psödokiste dönüşür.

**Pankreatik psödokist ve Abse:** Pankreatik psödokist, inflamatuvar bir duvar ile sıvı koleksiyonunun kapsüle olmuş halidir. Kapsülde epitel yoktur. Psödokapsül olarak adlandırılır. Gerçek kist duvarlarından daha sağlamdır. Psödokistler çoğunlukla sterilidir. Hastanın kliniği düzelmesine rağmen amilazın sebat etmesi ya da amilazın düzelişip tekrar yükselmesi durumlarında psödokistten şüphelenilmelidir. Akut pankreatit olgularının yaklaşık %10'unda psödokist gelişmektedir. Pankreatik abse ise genellikle pankreas komşuluğunda yerleşen, az miktarda pankreas nekrozu içeren veya hiç nekroz içermeyen, sınırları belirli intraabdominal pü koleksiyonudur. Ölüm oranı yaklaşık % 10'dur. Her ikisi de genellikle pankreatit başlangıcından itibaren 4. haftadan sonra meydana gelir.

**Akut nekrotik koleksiyon ve kapalı nekroz:** Nekrotizan pankreatit hem pankreas hem de peripankreatik dokuları içeren nekroz olarak ortaya çıkar. Pankreas dokusunun fokal veya yaygın olarak canlılığını yitirdiği bir tablodur. Kontrastlı BT

ile saptanır. BT'de pankreasın % 30'undan fazlasının ya da 3 cm'den büyük bir pankreas dokusunun kontrast tutmaması pankreatik nekrozu düşündürür. Nekroz, değişken miktarda sıvı ve nekroz içeren ANC ile sonuçlanabilir. Buradaki nekroz WON değildir ve tanımlanabilir bir duvar görünümü yoktur. Bazen de sınırları belirli, inflamatuvar duvarın geliştiği, nekrotik koleksiyonun kapsüle olduğu pankreatik ve peripankreatik matur nekroz meydana gelir. Hem ANC hem de WON başlangıçta sterildir ancak enfekte olabilir.

### **Peripankreatik vasküler komplikasyonlar**

- **Splanknik ven trombozu:** Splanknik ven trombozu (dalak, portal ve/veya superior mezenterik venler) akut pankreatit hastalarının görüntülemelerinde insidental olarak saptanır. Tedavi öncelikle altta yatan pankreatitin tedavisidir. Portal ven ya da superior mezenterik vene uzanan pıhtı varsa ve buna bağlı hepatik dekompanseasyon veya bağırsak perfüzyon bozukluğu gelişmişse teorik olarak pankreas nekrozu veya sıvı koleksiyon içine kanama riski olmasına karşın antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Kronik pankreatitteki splanknik ven trombozunun aksine varis kanaması gibi komplikasyonlar nadirdir ve profilaktik splenektomi önerilmez (94).
- **Psödoanevrizma:** Psödoanevrizmalar akut pankreatitin nadir görülen ama ciddi bir komplikasyonudur. Akut pankreatit hastalarında açıklanamayan gastrointestinal kanama olduğunda, açıklanamayan hematokrit düşüşlerinde veya pankreatik sıvısı koleksiyonunda meydana gelen ani artışlarda akla gelmelidir.
- **Abdominal Kompartman Sendromu:** Yeni gelişen organ yetmezliği ile birlikte intraabdominal basıncın sürekli > 20 mmHg olmasıdır. Şiddetli pankreatit hastaları peripankreatik inflamasyon, asit, ileus ve agresif sıvı tedavisine bağlı doku ödemi nedeniyle intraabdominal hipertansiyon ve abdominal kompartman sendromu açısından artmış risk altındadır. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, olası abdominal kompartman sendromu açısından aralıklı mesane kateterizasyonları ile izlenmelidir (95).

### 2.1.13.2. Sistemik Komplikasyonlar (29, 66, 96, 97)

Erken dönemde görülen en sık komplikasyon sıvı-elektrolit bozukluğudur. Pankreatitin erken döneminde görülen ölümlerin en sık nedenidir. Kana geçen vazoaaktif maddelerin sebep olduğu vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonlar bu durumdan sorumludur. Hastalar monitorize edilip yakın takip edilmeli, gerekli elektrolit replasmanları yapılmalı ve AÇT'ne göre sıvı tedavisi düzenlenmelidir.

Pankreastan salınan inflamatuvar mediatörlere bağlı renal arterlerde meydana gelen vazokonstriksiyon sonucu ABY meydana gelebilir. Sekonder pankreatik enfeksiyonlar sonrası gelişen sepsis de ABY'ne yol açabilir. ABY de AP'in hayati komplikasyonlarından birisidir.

Pankreas sekresyonlarının intraabdominal ve retroperitoneal bölgelere yayılması ile fibrozis gelişebilir. Pankreatitli hastalarda trombositopeni gelişebilir. Bunun en sık sebebi splenik ven trombozlarıdır. Bu durumda v. splenika mutlaka değerlendirilmelidir.

AP hastalarında beta hücrelerinin kaybına bağlı hipoglisemi, hiperglukagonemiye bağlı hiperglisemi görülebilir. Glukoz düzeyleri 300 mg / dl'yi geçmedikçe müdahale edilmeyebilir. 300 mg/ dl'yi geçen ve uzun süre sebat eden hiperglisemi durumlarında insulin infüzyonu başlanabilir.

AP'te hipokalsemi görülebilir. Ca 8 mg / dl'nin altına inmedikçe ve semptomatik olmadıkça replasman gerekmez. Replasman yapıldığı durumda ise Ca değeri yükselmezse hipomagnezemi ve asidoz mevcudiyeti araştırılmalıdır.

Pankreatik sıvının retroperitoneal veya transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi ile plevral efüzyon oluşabilir. Plevral sıvıdan örnekleme yapılırsa amilaz yüksek saptanacaktır. Bu hastalara tüp torakostomi uygulanabilir ama asıl tedavisi alta yatan pankreatitin tedavisidir.

Hipovolemi, hipotansiyon, şok, perikardiyal efüzyon, ARDS, solunum yetmezliği, DIC, vasküler trombozlar, GIS kanamaları, ensefalopati, ani körlük (Purtscher's retinopathy) diğer sistemik komplikasyonlardır.

## 2.1.14. Akut Pankreatit Tedavi

### 2.1.14.1. Başlangıç Tedavisi

AP'te tedavinin ilk basamağı destek tedavisi (sıvı tedavisi, ağrı kontrolü ve beslenme desteği)' dir. Amaç pankreasın dinlenmeye alınması, pankreatik salgıların inhibe edilmesidir.

**Sıvı Replasmanı:** Akut pankreatitli tüm hastalara kalp yetmezliği, renal yetmezlik gibi komorbid durumlar olmadıkça, saatte 5-10 ml / kg'dan izotonik kristalloid solüsyonları (Serum Fizyolojik, Ringer Laktat) ile agresif hidrasyon sağlanır. Hipotansiyon ve taşikardiye sebep olacak kadar şiddetli volüm kaybı olan hastalarda ilk 30 dk boyunca 20 ml / kg, ardından 8-12 saat boyunca 3 ml / kg / sa'ten hızlı İV sıvı replasmanı sağlanmalıdır. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatiti olan olgularda, 3 mEq / L kalsiyum içerdiğinden dolayı Ringer Laktat kontrendikedir. Bu hastalarda, volüm replasmanı için Serum Fizyolojik kullanılmalıdır (98).

Sıvı gereksinimi başvurunun 6. saatinde ve 24-48. saatlerinde olmak üzere sık aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. Sıvı tedavisinin miktarı klinik değerlendirme, hematokrit ve BUN değerlerine göre ayarlanmalıdır. Yeterli sıvı replasmanı, özellikle 24 saat boyunca vital bulgularda iyileşme (hedef kalp hızı < 120/dk, OAB: 65-85 mmHg), idrar çıkışı (> 0.5 cc / kg / saat) ve başlangıçta yüksekse eğer hematokrit azalması (hedef % 35-44) ve BUN değerleri ile değerlendirilebilir. Mortalite tahmininde BUN takibi (hem başvuru anındaki BUN değeri hem de 24 saatlik periyottaki BUN değişimi) özellikle önemli olabilir. BUN seviyeleri aynı düzeyde kalan veya artış gösteren hastalarda artmış sıvı replasmanı düşünülmelidir. Aynı zamanda idrar çıkışına dikkat etmek önemlidir. İdrar çıkışında azalma, kalıcı volüm kaybından çok akut tübüler nekroz gelişiminin göstergesi olabilir. Bu durumda, idrar çıkışını artırmaksızın agresif sıvı replasmanı periferik ve pulmoner ödeme yol açabilir. Akut pankreatitin (ilk 12-24 saat içinde) başlangıç aşamalarında sıvı replasmanı ile morbidite ve mortalitede azalma izlenmiştir. Ringer Laktat ile sıvı replasmanının Serum Fizyolojik ile karşılaştırıldığında SIRS insidansını azalttığına dair kanıtlar vardır. 24 saatte devam eden kalıcı

hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Nekrotizan pankreatit, pankreas hipoperfüzyonunun kötüleşmesine ve üçüncü boşluk sıvı kayıplarında artışa yol açar. Bu nedenle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 24-48 saat içinde sıvı replasmanını büyük ölçüde sınırlamak önemlidir. 48. saatten sonra agresif sıvı tedavisine devam edilmesi önerilmemektedir. Aşırı sıvı replasmanı entübasyon ihtiyacında ve abdominal kompartman sendromu riskinde artış ile ilişkilidir (99-101).

**Ağrı Kontrolü:** Karın ağrısı genellikle akut pankreatit hastalarında baskın semptomdur ve analjezikler ile tedavi edilmelidir. Kontrolsüz ağrı hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir.

- Karın ağrısına yaklaşımda, yeterli sıvı replasmanına dikkat edilmelidir. Hipovolemi ve hemokonsantrasyon iskemik ağrıya neden olabilir ve laktik asidoz gelişebilir.
- AP hastalarında ağrı kontrolü sağlamada opioidler güvenli ve etkilidir. Yeterli ağrı kontrolü, genellikle hasta merkezli analjezik seçimi ile olmakla birlikte İV opiyat kullanımı çoğu zaman gerekmektedir. Hidromorfon veya fentanil (İV) akut pankreatit ağrısını gidermede kullanılabilir. Fentanil daha güvenli olması nedeniyle, özellikle böbrek yetmezliğinde giderek artan kullanıma sahiptir. Fentanil de diğer opiyatlar gibi solunum fonksiyonlarını deprese edebilir. Hem bolus hem de sürekli infüzyon olarak verilebilir. Bolus rejimler için tipik doz, 10 dakikalık aralıklarla 20-50 mcg'dır. Tüm hastalar yan etkiler açısından izlenmeli ve dikkatli olunmalıdır. Meperidin pankreatitte analjezi için morfinden önce tercih edilmiştir. Çalışmalar morfinin oddi sfinkter basıncını artırdığını göstermiştir. Meperidin yarı ömrü kısadır ve tekrarlanan dozlar metaboliti olan normeperidin birikimine yol açabilir. Bu da nöromusküler yan etkilere ve nadiren nöbetlere sebep olur (102).

**İzlem:** AP hastaları ilk 24-48 saat boyunca yakından izlenmelidir. Organ yetmezliği olan hastalarda ise ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar açısından sürekli izlem gerekmektedir.

- SatO<sub>2</sub> dahil vital bulguları takip edilmelidir ve SatO<sub>2</sub> > % 95 olacak şekilde oksijen verilmelidir. SatO<sub>2</sub> < % 90 olması durumunda veya klinik

kötüleştğinde kan gazı analizi yapılmalıdır. Hipoksi; atelektazi, plevral effüzyon, intrapulmoner şant açılması ya da ARDS'na bağlı olabilir. Kalıcı veya ilerleyici hipoksisi olan hastalar solunum desteği için bir yoğun bakım ünitesine transfer edilmelidir.

- İdrar çıkışı saatlik ölçülmelidir ve idrar çıkışına göre (idrar çıkışı > 0.5 - 1 cc / kg / saat olacak şekilde) sınırları ayarlanmalıdır.
- İlk 48-72 saat içinde, özellikle agresif sıvı replasmanı yapılan hastalarda sık elektrolit takibi yapılmalıdır. İyonize Ca düşükse ya da nöromusküler irritabilite bulguları varsa (Chvostek ya da Trousseau işareti) hipokalsemi düzeltilmelidir. Düşük Mg düzeyleri aynı zamanda hipokalsemiye neden olabilir ve düzeltilmelidir.
- Şiddetli pankreatiti olan hastalarda serum glukoz seviyelerinin saatlik izlenmesi gerekir ve hiperglisemi (kan şekeri > 180-200 mg/dl) sekonder pankreas enfeksiyon riskini artırabildiği için tedavi edilmelidir. Hiperglisemi; insülin salınımını azaltan, glukoneogenezi artıran ve glukoz kullanımını azaltan parenteral beslenme tedavisinden kaynaklanabilir.
- Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, olası abdominal kompartman sendromu açısından seri mesane içi basınç ölçümleri ile izlenmelidir (95).

**Beslenme:** Katabolik süreci önlemek için önemlidir. Hafif pankreatitli hastalar genellikle yalnızca İV hidrasyon ile tedavi edilebilir. Çünkü 1 hafta gibi kısa bir süre içerisinde oral beslenmeye geri dönülür. Hafif şiddetli akut pankreatitte hastaların enteral beslenmesi, parenteral beslemeye tercih edilir. Orta şiddetli ve şiddetli pankreatit ile takip edilen hastalarda oral alıma başlama süreleri > 5-7 gün olduğu için bu hastalara beslenme desteği gereklidir. Nazojejunal tüp ile besleme TPN'ye tercih edilir. TPN sadece şiddetli, uzamış pankreatitlerde nutrisyonel destek gerekiyor ve hasta oral alamıyorsa uygulanmalıdır. Enteral beslenme bağırsak bariyerinin korumasına yardımcı olur ve bağırsaklardan bakteriyel translokasyonu önler. Enteral beslenmenin diğer bir avantajı, venöz giriş yerine sekonder enfeksiyonlar ve kan dolaşımı enfeksiyonları da dahil parenteral beslenme ile ilişkili komplikasyonların önlenmesidir. Enteral beslenme alan ve TPN alan hastalar karşılaştırıldığında çoklu organ yetmezliği, sistemik enfeksiyon, cerrahi ihtiyacı ve

mortalitenin enteral beslenen hastalarda belirgin olarak daha az olduğu görülmüştür (103).

**Antibiyotik:** Profilaktik antibiyotik konusunda kesin bir görüş bulunmamakla birlikte kullanılacaksa bile ciddi pankreatik nekrozlu hastalarla (CT kriterlerine göre > % 30 nekroz) sınırlandırılması ve 14 günden fazla devam edilmemesi önerilmektedir (104). Genellikle İmipenem / Meropenem tercih edilmektedir. Flukonazol ile profilaktik antifungal tedavi önerilmemektedir (24). Ödematöz pankreatitte rutin antibiyoterapi önerilmemektedir. Antibiyoterapi nekrozun bakteriyel kontaminasyonunu ve sistemik enfeksiyonu önlemek için uygulanır.

H2 reseptör blokerleri, antiasidler, antikolinergikler, glukagon, kalsitonin, somatostatin ve kolesistokinin reseptör antagonistleri gibi ilaçlar pankreasın ekzokrin sekresyonunu azaltmak amacıyla kullanılabilir.

#### **2.1.14.2. Endoskopik Tedavi**

Distal koledok taşı olan bilier pankreatitli hastalarda septik tablo mevcutsa acil ERCP önerilir. Pankreas kanal rüptürü gelişen vakalarda da erken dönemde ERCP ve stent uygulanması gerekmektedir.

#### **2.1.14.3. Cerrahi Tedavi**

Biliyer pankreatit vakalarında klinik düzeldikten 4-6 hafta sonra kolesistektomi önerilmektedir. 6-8 haftada gerilemeyen ve semptomatik olan psödokistlere drenaj planlanır.

Nekrotizan pankreatitli hastalarda, BT eşliğinde nekrotik alandan İİAB ile alınan kültürlerde üreme olup olmadığına bakılır. Kültür sonrası infekte nekrotizan pankreatit saptanan olgularda nekrozektomi planlanır. İlk üç günde yüksek mortalite oranına sahip olduğu için 3-4 hafta antibiyotik tedavisi sonrası cerrahi operasyon planlanır.

## 2.2. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)

### 2.2.1. NGAL sentezi ve yapısı

NGAL ilk olarak SV-40 ile enfekte primer fare böbrek hücrelerinde, 24p3 lokalizasyonunda saptanmıştır (105). İnsanda genellikle nötrofillerde, nötrofil jelatinaza kovalent bağla bağlı olarak bulunur. 25 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Lipokalin protein ailesinin (Retinol bağlayan protein, Retinoik asit bağlayan protein, Alfa 2 globulin, Beta-Laktoglobulin, Apolipoprotein D, Prostaglandin D sentaz gibi) bir üyesidir. Küçük, hidrofobik molekülleri bağlayabilen ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler bir proteindir (106). Lipokalin-2 olarak da bilinir. Böbrek proksimal tübül hücreleri, endotel, düz kas hücreleri ve lökositler tarafından üretilen bir proteindir. Epitelyal hücrelerde sentezlendiği için böbrek dışında karaciğer, akciğer ve bağırsaklarda da sentezlenebilmektedir. Bu nedenle böbrek, trakea, akciğer, mide, pankreas ve kolondan fizyolojik olarak çok düşük düzeylerde salınır. Enflamasyon durumlarında endotel hücre hasarı sonucu salınımı artar. 9q34.11 kromozom lokusunda yer alan bir gen tarafından kodlanır. Beta halkalarının kıvrılarak oluşturduğu bir kaliks yapısındadır. Nötrofillerde tip 4 kollajenaz (MMP-9) ile kovalent bağlı olarak bulunmaktadır. Bu sayede yıkılmasının önlenildiği düşünülmektedir. Proteazlara karşı dirençlidir. Parçalandığında N-asetilglukozaminidaz ve beta 2-mikroglobuline metabolize olur. Diğer küçük moleküller gibi lipokalinler de glomerüllerden filtre olmakta, tamamına yakını proksimal tübülden megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuç olarak sağlıklı bireylerde, idrarda çok az miktarda (~5 ng / ml) bulunmaktadır (107). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle plazma ve serumda arttığı durumlarda idrarla atılımında da artış izlenmektedir.

Lipokalinlerin en önemli ligandları sideroforlardır. Sideroforlar, mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve demire yüksek afinite ile bağlanarak onları hücre içine taşıyan özel proteinlerdir. NGAL için endojen ligand görevi yaparlar, ona karakteristik parlak kırmızı rengini verirler ve biyolojik etkilerinin çoğunu düzenlerler. Bakteriler çoğalabilmeleri için demire ihtiyaç duyarlar. NGAL

de demiri bağlayarak bakterilerin sideroforları aracılığı ile demiri absorbe etmelerini engeller (108).

NGAL'in hücrel aktivitelere spesifik hücre reseptörleri ile sağlanmaktadır. İki tip hücrel reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan birisi 24p3R (brain-type organic cation transporter), diğeri ise özellikle renal tübüler hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörüdür. Bu reseptörler NGAL'in endositozunda ve hücrel trafiğinde esas role sahiptirler (107).

### 2.2.2. NGAL'in Fonksiyonu

NGAL proinflatuar bir moleküldür. İnflamasyon olan bölgede granülosit birikimi olur. Granülositlerin apoptozisi sonrası NGAL içeren salgı granülleri açığa çıkar ve lokal doku hasarına aracılık eder. Escherichia Coli'nin intraperitoneal enjeksiyonundan sonra serum ve karaciğer NGAL düzeylerinin 4 saat içinde, dalak NGAL düzeyinin 6 saat içinde yükseldiği saptanmış ve bir akut faz proteini olarak NGAL'in önemi gösterilmiştir (109).

NGAL, hücre içine demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halde ya da yalnız protein yapısı ile alınır. NGAL'in hücre içi aktivitesi, hücre içine alınma şekline bağlı olarak değişiklik gösterir. NGAL hücre içine demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halde alındığında; endosomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç eder, siderofor-demir kompleksi açığa çıkar ve demir bağımlı spesifik yollar aktive olur. NGAL hücre içine yalnız protein yapısı ile alındığında ise hücrel demiri bir miknotis gibi çekerek ekstraselüler aralığa yönlendirir. Böylece hücrel demir havuzunun tüketimine yol açarak apoptozise aracılık ettiği varsayılır. NGAL'in antibakteriyel etkisinde bu apoptozis mekanizmasının rolü olduğu düşünülmektedir (110-112).

Bakterilerin büyümeleri için demir gereklidir. NGAL siderofor aracılı demir döngüsüne katılarak demir depolarını tüketir ve bakterilerin büyümesini engeller (bakteriyostatik etki). Antibakteriyel etkisi sayesinde doğal bağışıklıkta NGAL'in önemli rol oynadığı düşünülmektedir (113). Bakteriyel enfeksiyonlarda NGAL düzeylerinde artış (nötrofil aktivasyonuna bağlı) mevcuttur. NGAL eksikliğinde, gram (-) bakteri enfeksiyonu ve sepsis sıklığında artış olduğu gösterilmiştir.

Hücre içindeki oksidan ve antioksidan mekanizma arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak adlandırılır. Reaktif oksijen radikalleri, oksidatif stres koşullarında NGAL ekspresyonunu uyarır. NGAL de antioksidan enzim ekspresyonunu uyararak oksidatif hasara karşı hücreleri korumaktadır ve reaktif oksijen aracılı hücre hasarına karşı koruyucu etkiye sahiptir (114, 115). NGAL bağlayıcı siderofor olan katekol, NGAL yokluğunda demiri bağlayarak ve fenton reaksiyonu ile demiri azaltarak aktif hidroksil serbest radikal oluşumunu hızlandırmaktadır. Ortamda NGAL bulunduğu zaman ise bu reaksiyon inhibe olmaktadır ve serbest radikal oluşumu engellenmektedir (116). Tümör gelişimini uyarıcı bazı moleküllerin NGAL gen indüksiyonunu artırdığı tespit edilmiştir. NGAL, ekstrasellüler matriks ve membranlarda yıkım görevi olan MMP-9 aktivitesini artırmakta ve yıkımını azaltmaktadır. MMP-9'a bağlı olarak NGAL, invazyon (pankreas kanseri) ve metastazi (meme ve kolon kanseri) kolaylaştırır (117).

### 2.2.3. NGAL Ekspresyonu

Sağlıklı kişilerde NGAL sentezi çok düşük miktardadır. Dolaşımdaki ana kaynağı nötrofillerdir. Düşük miktarlarda böbrek, prostat, akciğer, timus, karaciğer, solunum ve sindirim yolu epitelinde, ayrıca postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involusyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir. İnterlökin, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinler ve retinoik asit gibi vitaminler NGAL ekspresyonunu düzenleyen faktörlerdir (106, 109). NGAL özellikle stres altındaki hücrelerden sentezlenir. Yapılan çalışmalarda deri, tiroid, meme, over, endometrium, kolon, akciğer, karaciğer, safra yolları, özofagus, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde; inflamasyon, enfeksiyon, iskemi, yanık, kalp ve böbrek hasarı gibi durumlarda dokularda ve vücut sıvılarında NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (109).

Hem akut hem kronik böbrek hasarında NGAL değeri yüksek saptanmaktadır. Kronik böbrek hastalıklarındaki NGAL yüksekliği NGAL'in hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkileri ile meydana gelmektedir. Akut böbrek hasarında, böbreklerde NGAL ekspresyonunda belirgin artış izlenmektedir. İdrar ve

serum NGAL ölçümü böbrek hasarının hem erken tanısında hem de prognozu öngörmeye standart bir biyomarker haline gelmiştir (118). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen böbrek hasarında kreatinin ve NGAL düzeylerindeki yükselmelerin kıyaslandığı bir çalışmada operasyon sonrası NGAL düzeyleri altıncı saatte pik yaparken, kreatinindeki yükselmenin ikinci günde başladığı gözlenmiştir. NGAL'in akut böbrek hasarı erken tanısındaki önemine dikkat çekilmiştir (119). Bir diğer çalışmada, akut böbrek hasarında idrar NGAL değerlerinin serum NGAL değerlerinden daha erken yükseldiği ve bu yüzden tanıda daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (120).



### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışmadır.

#### 3.2. Etik Kurul İzni ve Proje Desteği

Bu tez çalışması Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı (21.01.2015 tarih ve 29 sayılı karar) ile ve Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğünün 4567-TU1-16 nolu proje desteği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın her aşamasında insan ve hasta haklarına saygı gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır. Onam veremeyecek durumda olan hastaların çalışmayı kabul eden birinci derece yakınlarından yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya sadece yazılı onamı alınan hastalar dahil edilmiştir.

#### 3.3. Hasta Seçimi ve Gruplar

Çalışmaya Mart 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde akut pankreatit tanısı ile takip edilen, dışlama kriterlerindeki özelliklere (Tablo 6) sahip olmayan, 18 yaşından büyük, 56'sı kadın 34'ü erkek toplam 86 hasta dahil edildi. Tablo 6'daki dışlama kriterlerinde saydığımız NGAL yüksekliği yapabilecek komorbiditelere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. ABY / KBY'si olan hastalarda da NGAL yüksekliği olabileceğinden sadece böbrek fonksiyon testleri normal (Erkek için  $kr < 1.4$  mg/dL, kadın için  $kr < 1.2$  mg /dL), CKD-EPI formülüne göre hesaplanan eGFR  $> 50$  ml/dk olan hastalar çalışmaya alındı. Bu şartları sağlamayan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Aşağıdaki üç parametreden ikisinin pozitif olduğu hastalar akut pankreatit olarak kabul edildi: ani başlangıçlı bele vuran üst karın ağrısı, serum amilaz ve/veya

lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiyle akut pankreatite özgü bulgularının saptanması. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu acil servise başvurusu sonrası akut pankreatit tanısı alan ve gastroenteroloji yatışı verilen hastalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte gastroenteroloji polikliniğinde tanı alıp yatışı yapılan ve iç hastalıkları servisi ya da diğer servislerde yatmakta iken akut pankreatit gelişen hastalar da mevcuttur.

Kontrol grubu olarak da komorbiditesi olmayan sağlıklı 77 gönüllü çalışmaya alındı. Kontrol grubu oluşturulurken dışlama kriterlerindeki (Tablo 6) özelliklere sahip olan gönüllüler çalışmaya alınmadı. Çalışma için özellikle WBC ve CRP yüksekliği olmayan gönüllüler seçildi. Yaş, cinsiyet, VKİ gibi özellikler açısından vaka ve kontrol grubunun benzer olmasına özen gösterildi.

**Tablo 6.** Dışlama Kriterleri

< 18 yaş olan hastalar
ABY / KBY olan hastalar
Yeni geçirilmiş MI (Son 3 ay içerisinde) öyküsü olan hastalar
Akut Pankreatit dışında aktif enfeksiyonu olan hastalar
Pankreas Adenokarsinomu, Kolanjiosellüler Karsinom tanısı olan hastalar
Pankreas dışı malignite öyküsü olan hastalar
KOAH tanısı olan hastalar
Akut iskemik hastalığı olan hastalar
Kronik inflamatuvar hastalığı olup akut alevlenmesi olan hastalar

Çalışmamızda akut pankreatit tanısı olan hastalardan oluşan vaka grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olmak üzere 2 ana grup mevcuttur. Vaka grubu da kendi içerisinde görüntüleme yöntemleri ile pankreasta nekroz izlenip izlenmemesine göre nekrotizan pankreatit ve nekrotizan olmayan pankreatit olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda temel olarak kullanılan skorlama sistemleri Ranson Kriterleri ve APACHE II skorlamasıdır. Başvuru anında ranson skoru 3 ve üzeri olan hastalar / APACHE II skoru 8 ve üzeri olan hastalar şiddetli akut pankreatit olarak kabul edildi.

### 3.4. Hasta Değerlendirilmesi

Akut pankreatit nedeniyle yatış verilen ya da yatmakta iken akut pankreatit gelişen ve hasta seçimi bölümünde belirttiğimiz kriterler doğrultusunda çalışmaya dahil edilmesi uygun olan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Hastaların onamları alındı. Ad, soyad, yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Çalışmanın herhangi bir safhasında ihtiyaç olması durumunda hastalara ulaşabileceğimiz bir telefon numarası veri toplama formumuza not edildi. Hastalara, şahsi bilgilerinin herhangi bir yerde yayınlanmayacağı ve başka kişilerle paylaşılmayacağı özellikle belirtildi. Hastalardan ayrıntılı anamnezleri alındı. Sigara içme ve alkol kullanma öyküsü, ilaç kullanımı ve ek hastalık öyküsü sorgulandı. Öyküde; ateş, bulantı-kusma, karın ağrısı gibi semptomların olup olmadığı, hastanın daha önce kolesistektomi geçirip geçirmediği araştırıldı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ), kilo (kg) / boy<sup>2</sup> (metre) formülü ile hesaplandı. VKİ < 25 olan hastalar normal kilolu, VKİ 25-29,9 olan hastalar hafif kilolu, VKİ 30 ve üzeri olan hastalar obez olarak gruplandırıldı. Ateş, nabız, tansiyon, oksijen satürasyonu gibi fizik muayene bulguları için hemşire gözlemlerinden faydalandı. Anamnezde hastalara aynı soruların tekrar tekrar sorulmaması için hastaların da izni ile hasta takip dosyasından da hastaya ait bilgiler edinildi.

Akut pankreatit tanısı konması aşamasında ve tanı konduktan sonra hastalığın ciddiyetini belirlemek, etyolojiye yönelmek amacıyla istenen rutin hemogram, biyokimya, CRP, kan gazı gibi laboratuvar tetkikleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarlarında çalışılmıştır. Bu kan sonuçları hasta bilgi sisteminden, hastaların onayı alınarak taranmıştır. WBC, CRP, Glukoz, BUN, Kr, AST, ALT, ALKP, GGT, LDH, Total ve Direk Bilurubin, Amilaz, Lipaz, Triglicerid, Ca değerleri hastane bilgi sisteminden tarandıktan sonra kaydedilmiştir. APACHE II skorlaması yapılırken kullanılacak olan kan gazı sonuçları hastane bilgi sisteminden taranmış ve arteryal kan gazı mevcut olan hastaların sonuçları kaydedilmiş, venöz kan gazı mevcut olan hastaların da parmak ucu oksijen satürasyonları ile birlikte venöz kan gazı sonuçları kaydedilmiştir. Hastaların da onayı alınarak hastane bilgi sisteminden faydalanılan bu rutin hemogram, biyokimya, CRP, kan gazı sonuçları

için hastalardan çalışmamıza özel ek kan tahlili istenmemiştir. Yine hastaların takibinde, tanıdan sonra 24. saatte alınan hemogram, biyokimya ve CRP değerlerine de hastane bilgi sisteminden ulaşılarak bu sonuçlar da çalışmamızda kullanılmıştır.

Tanı anında hastalara rutin olarak ödematöz / nekrotizan pankreatit ayrımı açısından kontrastlı abdominal BT çekilmektedir. Herhangi bir sebeple Abdominal BT çekilememiş olan hastaların da Abdominal USG'si mevcuttur. Klinik ve laboratuvar olarak etyolojide safra taşından şüphelenilen hastaların da MR'a uyum sağlayabilenlerine MRCP görüntülemeleri yapılmıştır. Takipte klinik olarak kötüleşme olan ve CRP artışı olan hastalara, özellikle 72. saatten sonra kontrol abdominal BT çekilmektedir. Hastaların bu görüntüleme tetkiklerinin sonuç raporlarına hastane bilgi sisteminden ulaşıldı ve tetkik sonuçları veri toplama formuna işlendi. Hastalardan çalışma için ek görüntüleme tetkiki istenmedi.

### **3.5. NGAL ve hsCRP Materyallerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışması**

Çalışmamızda hsCRP ve serum NGAL düzeylerine tanı esnasında ve tanı anından 24 saat sonra bakılması amaçlanmıştır. Bu nedenle akut pankreatit tanısı konan hastalardan, tanı konduktan hemen sonra, eksik kalan rutin laboratuvar tetkikleri için kan alınırken 2 tüp fazladan kan alınmıştır. Yine 24 saat sonra rutin hemogram, biyokimya, CRP kontrolü için kan alınırken 2 tüp fazladan kan alınmıştır. Çalışma için hastadan tekrar tekrar kan almış olmamak için 2. gün rutin kan kontrolünün ilk kan tetkikleri alındıktan 24 saat sonraya denk gelmesine özen gösterilmiştir. Hasta ve hasta yakınları, başvuru anında / 0. saatte ve 24. saatte 2'şer tüp olmak üzere çalışma için toplamda 4 tüp fazladan kan alındığı konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

hsCRP ve serum NGAL düzeylerinin tayini için alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar antikoagülsüz kuru tüplerde, -80 derecede, numunelerin çalışılacağı güne kadar saklandı. En uzun bekleyen numunenin -80 derecede beklediği süre yaklaşık 15 aydı. Serumlar, birer tüp hsCRP birer tüp de NGAL için olacak şekilde tüplerin üzerine 0. ve 24. saatte alındığını belirten notlar alınarak saklandı.

Muhafaza edilen numuneler (-80 derecede) çalışma günü oda sıcaklığında çözüldü. Sonrasında çalışılmak üzere SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na götürüldü. Örnekler burada Bio Tek Instruments, Inc. Elx50 cihazında yıkama yapıldı. Human Lipocalin-2/NGAL ELISA (Katalog No: RD191102200R @ BioVendor) kiti kullanılarak micro-ELISA yöntemi ile çalışıldı. Okuyucu olarak Organen Teknika Reader 530 cihazı kullanıldı. Serum NGAL düzeyleri micro-ELISA yöntemi ile ng/ml olarak ölçüldü. Örnekler çalışılırken uygulanan dilüsyon nedeniyle bulunan sonuçlar 8 ile çarpılarak gerçek sonuçları elde edildi.

SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında rutin olarak hsCRP çalışılmaktaydı. SDÜ bilimsel araştırma projeleri desteği ile hsCRP çalışılması için hizmet alımı yapıldı. Ayrılan örnekler yine çalışma günü oda sıcaklığında çözüldü. SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na götürülen örnekler ELISA yöntemi ile Siemens BN Prospec cihazında çalışıldı. En yüksek kantitatif değer 10,6 mg/L olacak şekilde sonuçlar elimize geldi. İstatistiksel analiz kısmında kantitatif değerler de gerekli olacağından >10,6 mg/L olan değerler 10,6 mg/L olarak kaydedildi.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Version 17,0) programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde tanımlayıcı analizler, ki kare analizleri, bağımlı ve bağımsız gruplarda t testi, Mann Whitney U testi, Wilcoxon testi, Kruskal-Wallis testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı.  $P < 0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı şeklinde yorumlandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızın vaka grubunu 86 hasta, kontrol grubunu ise 77 sağlıklı gönüllü oluşturmaktaydı. Vaka grubunun %8,1'i (7 hasta) nekrotizan pankreatit gelişen hastalardan oluşmaktaydı. Vaka grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması  $54,0 \pm 17,5$  (20-92 yaş) iken kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin yaş ortalaması  $45,6 \pm 15,0$  (20-83 yaş) idi.

### 4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 7'de görülmektedir. Vaka grubunun % 60,5'i kadın, % 39,5'i erkekti. Kontrol grubunun % 57,1'i kadın, %42,9'u erkekti. Vaka grubunun % 30,3'ü sigara, % 3,5'i alkol kullanıyordu. Yine vaka grubunun VKİ ortalaması  $27,9 \pm 4,7$   $\text{kg/m}^2$ 'ydi ve VKİ'ye göre % 18,6'sı normal kiloda, % 50'si hafif kilolu, % 31,4'ü ise obezdi. Toplam grubu değerlendirdiğimizde vücut ağırlığının obezite yönünde artması, pankreatit gelişme durumunu artırıyordu (eğimde ki-kare,  $p=0,028$ ).

**Tablo 7.** Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı

Sosyodemografik Özellikler		Vaka Grubu Sayı (Yüzde <sup>2</sup> )	Kontrol Grubu Sayı (Yüzde <sup>2</sup> )	P
Cinsiyet	Kadın	52 (%60,5)	44 (%57,1)	0,667
	Erkek	34 (%39,5)	33 (%42,9)	
Sigara Kullanımı	İçmiyor	60 (%69,8)	62 (%80,5)	0,114
	İçiyor	26 (%30,2)	15 (%19,5)	
Alkol Kullanımı	Kullanmıyor	83 (%96,5)	73 (%94,8)	0,708*
	Kullanıyor	3 (%3,5)	4 (%5,2)	
VKİ	Normal Kiloda	16 (%18,6)	19 (%24,7)	<b>0,028**</b>
	Hafif Kilolu	43 (%50,0)	47 (%61,0)	
	Obez	27 (%31,4)	11 (%14,3)	
<b>Toplam</b>		<b>86 (%100)</b>	<b>77 (%100)</b>	

<sup>1</sup> Sütun Yüzdesi , <sup>2</sup> Satır Yüzdesi

\* Fisher Exact Test, \*\* Eğimde Ki-kare

#### 4.2. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Grubun Sosyodemografik Özellikleri

Nekroz gelişen ve gelişmeyen vaka grubunun sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 8’de görülmektedir. Vaka grubunun yaş ortalaması 54,0±17,5 (20-92 yaş) idi ve % 60,5’i kadın, % 39,5’i erkekti. % 30,2’si sigara içiyor, % 3,5’i alkol kullanıyordu. Sigara içimi ile nekroz gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı. Vaka grubunun VKİ ortalaması 29,0±5,6 kg/m<sup>2</sup> olup VKİ’ne göre % 18,6’sı normal kiloda, % 50,0’ı hafif kilolu, % 31,4’ü ise obezdi.

Nekroz gelişen vaka grubunun yaş ortalaması 51,8 (39-69 yaş) idi ve % 42,8’i kadın, % 57,2’si erkekti. Bu grubun % 28,5’i sigara kullanırken alkol kullanan yoktu. VKİ ortalaması 28,3 kg/m<sup>2</sup> olup total vaka grubu ortalaması ile benzerdi. Nekroz gelişen vaka grubunun VKİ’ne göre % 28,6’sı normal kiloda, % 42,8’i hafif kilolu, % 28,6’sı ise obezdi. Obezite ile nekroz gelişimi arasında bir ilişki izlenmedi.

**Tablo 8.** Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı

Sosyodemografik Özellikler		Vaka Grubu Nekroz Gelişen Sayı (Yüzde <sup>2</sup> )	Vaka Grubu Nekroz Gelişmeyen Sayı (Yüzde <sup>2</sup> )	P
Cinsiyet	Kadın	3 (%42,8)	49 (%62,0)	0,427*
	Erkek	4 (%57,2)	30 (%38,0)	
Sigara Kullanımı	İçmiyor	5 (%71,5)	55 (%69,6)	1,000*
	İçiyor	2 (%28,5)	24 (%30,4)	
Alkol Kullanımı	Kullanmıyor	7 (%100,0)	76 (%96,2)	1,000*
	Kullanıyor	0 (%0,0)	3 (%3,8)	
VKİ’ye Göre	Normal Kiloda	2 (%28,6)	14 (%17,7)	0,777
	Hafif Kilolu	3 (%42,8)	40 (%50,6)	
	Obez	2 (%28,6)	25 (%31,7)	
<b>Toplam</b>		<b>7 (%100)</b>	<b>79 (%100)</b>	

<sup>1</sup> Sütün Yüzdesi, <sup>2</sup> Satır Yüzdesi

\* Fisher Exact Test

#### 4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının, Hasta Seçiminde Kullanılan Laboratuvar Parametrelerine (Kreatinin, GFR, WBC, CRP) Göre Karşılaştırılması

Materyal ve Metod kısmında da belirttiğimiz gibi ABY / KBY'si olan hastalarda NGAL yüksekliği olabileceğinden sadece böbrek fonksiyon testleri normal (Erkek için kr: <1.4 mg/dL, kadın için kr: <1.2 mg /dL), CKD-EPI formülüne göre hesaplanan eGFR > 50 ml/dk olan hastalar çalışmaya alındı. Ek aktif enfeksiyonu olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma dışı bırakıldığı için kontrol grubu oluşturulurken lökositozu ve CRP yüksekliği olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

Vaka ve kontrol gruplarının kreatinin, GFR, WBC, CRP ortalamalarına göre dağılımı Tablo 9'da görülmektedir. Vaka grubunun GFR ortalaması 77,5±14,8 ml/dk, kontrol grubunun ise 86,9±13,2 ml/dk'ydı. Vaka grubunun WBC ortalaması 11886,1±4501,0/mm<sup>3</sup>, CRP ortalaması 28,4±45,9 mg/dL iken; kontrol grubunun WBC ortalaması 6618,2±1766,9/mm<sup>3</sup>, CRP ortalaması 3,8±2,6 mg/dL'ydi.

**Tablo 9.** Vaka ve Kontrol Gruplarının Hasta Seçiminde Kullanılan Laboratuvar Parametrelerine Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Vaka Grubu (N=86) Ort±SS <sup>1</sup>	Kontrol Grubu (N=77) Ort±SS <sup>1</sup>	P*
Kreatinin	0,91±0,17	0,91±0,14	0,841
GFR	77,50±14,77	86,86±13,16	<0,001
WBC	11886,05±4501,04	6618,18±1766,93	<0,001
CRP	28,41±45,88	3,82±2,57	<0,001

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Bağımsız Gruplarda T Testi

#### 4.4. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

Vaka grubunun laboratuvar parametreleri ortalamalarına göre dağılımı Tablo 10'da görülmektedir. Grubun WBC ortalaması başvuruda  $11886,1 \pm 4501,0/\text{mm}^3$ , 24. saatte  $10159,3 \pm 4630,8/\text{mm}^3$ 'dü. Kreatinin ortalaması başvuruda  $0,9 \pm 0,2$  mg/dL, 24. saatte de  $0,9 \pm 0,2$  mg/dL idi. GFR ortalaması başvuruda  $77,5 \pm 14,8$  ml/dk, 24. saatte  $82,2 \pm 17,7$  ml/dk'ydı. AST ortalaması başvuruda  $232,0 \pm 238,3$  U/L, 24. saatte  $125,2 \pm 155,1$  U/L'ydı. Grubun ALT ortalaması başvuruda  $208,7 \pm 199,1$  U/L, 24. saatte  $169,1 \pm 170,1$  U/L idi. Amilaz ortalaması başvuruda  $1697,8 \pm 4709,9$  U/L, 24. saatte  $552,7 \pm 551,1$  U/L'ydı. Yine vaka grubunun lipaz ortalaması başvuruda  $2526,9 \pm 2196,4$  U/L, 24. saatte  $900,6 \pm 1063,9$  U/L'ydı. Total bilirubin ortalaması başvuruda  $2,6 \pm 2,9$  mg/dL, 24. saatte  $2,2 \pm 2,8$  mg/dL idi. Direkt bilirubin ortalaması başvuruda  $1,4 \pm 1,8$  mg/dL, 24. saatte  $1,1 \pm 1,8$  mg/dL'ydı. Grubun kalsiyum ortalaması  $9,0 \pm 0,6$  mg/dL, trigliserid ortalaması  $168,3 \pm 265,6$  mg/dL'ydı. CRP ortalaması başvuruda  $28,4 \pm 45,9$  mg/dL, 24. saatte  $60,6 \pm 59,2$  mg/dL idi.

Nekroz gelişen ve gelişmeyen vaka gruplarının laboratuvar parametreleri ortalamalarına göre dağılımı Tablo 10'da görülmektedir. Başvuruda ve 24. saatte değerlendirilen WBC ortalamaları karşılaştırıldığında nekroz gelişen vaka grubunun WBC ortalaması ( $17500,0 \pm 4762,7/\text{mm}^3$  ve  $15814,3 \pm 3403,2/\text{mm}^3$ ), nekroz gelişmeyen vaka grubunun WBC ortalamasından ( $11388,6 \pm 4153,7/\text{mm}^3$  ve  $9658,2 \pm 4399,3/\text{mm}^3$ ) yüksekti ( $p=0,003$  ve  $p=0,001$ ). Başvuruda değerlendirilen total ve direkt bilirubin ortalamaları karşılaştırıldığında nekroz gelişen vaka grubunun total ve direkt bilirubin ortalaması ( $0,8 \pm 0,6$  mg/dL ve  $0,2 \pm 0,4$  mg/dL), nekroz gelişmeyen vaka grubunun total ve direkt bilirubin ortalamasından ( $2,7 \pm 2,9$  mg/dL ve  $1,5 \pm 1,8$  mg/dL) düşüktü ( $p=0,028$  ve  $p=0,008$ ).

**Tablo 10.** Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Laboratuvar Parametreleri Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Vaka Grubu (N=86) Ort±SS <sup>1</sup>	Vaka Grubu Nekroz Gelişen (N=7) Ort±SS <sup>1</sup>	Vaka Grubu Nekroz Gelişmeyen (N=79) Ort±SS <sup>1</sup>	P*
WBC (Başvuruda)	11886,05±4501,04	17500,00±4762,70	11388,61±4153,74	<b>0,003</b>
WBC (24. Saat)	10159,30±4630,78	15814,29±3403,15	9658,23±4399,26	<b>0,001</b>
Kreatinin (Başvuruda)	0,91±0,17	1,04±0,27	0,89±0,16	0,137
Kreatinin (24. Saat)	0,87±0,19	0,97±0,20	0,86±0,19	0,116
GFR (Başvuruda)	77,50±14,77	72,57±15,80	77,94±14,70	0,335
GFR (24. Saat)	82,22±17,66	77,14±15,57	82,67±17,86	0,411
AST (Başvuruda)	231,92±238,27	173,00±189,46	237,14±242,42	0,482
AST (24. Saat)	125,22±155,11	63,86±91,08	130,66±158,79	0,105
ALT (Başvuruda)	208,66±199,07	100,57±116,45	218,24±202,48	0,157
ALT (24. Saat)	169,05±170,09	71,57±102,46	177,68±172,60	0,099
Amilaz (Başvuruda)	1697,83±4709,88	1327,00±945,34	1730,68±4908,31	0,602
Amilaz (24. Saat)	552,74±551,08	642,14±345,31	544,82±566,56	0,221
Lipaz (Başvuruda)	2526,90±2196,42	3027,14±2170,98	2482,58±2206,85	0,407
Lipaz (24. Saat)	900,63±1063,89	940,43±516,73	897,10±1101,25	0,182
Total Bilirubin (Başvuruda)	2,56±2,86	0,75±0,57	2,71±2,93	<b>0,028</b>
Total Bilirubin (24. Saat)	2,22±2,83	1,05±0,50	2,32±2,92	0,221
Direkt Bilirubin (Başvuruda)	1,36±1,79	0,24±0,35	1,46±1,83	<b>0,008</b>
Direkt Bilirubin (24. Saat)	1,09±1,79	0,24±0,24	1,17±1,85	0,053
Kalsiyum	8,99±0,59	8,90±0,66	9,00±0,59	0,943
Trigliserid	168,26±265,57	503,86±733,70	138,52±156,34	0,591
CRP (Başvuruda)	28,41±45,88	14,44±16,06	29,65±47,49	0,389
CRP (24. Saat)	60,56±59,17	71,30±65,79	59,61±58,92	0,575

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, \* Mann Whitney U

#### 4.5. Kontrol Grubu ile Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının sNGAL ve hsCRP Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile vaka grubunun sNGAL, CRP, hsCRP, WBC ortalamalarına göre dağılımı Tablo 11’de görülmektedir. Kontrol grubu ile vaka grubu arasında başvuruda değerlendirilen CRP, hsCRP, WBC ortalamaları ( $p<0,001$ ) ve sNGAL ortalamaları ( $p=0,001$ ) açısından anlamlı fark vardı.

Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Grubunun sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı Tablo 12’de görülmektedir. Nekroz gelişen vaka grubu 24. saat NGAL ortalaması ( $132,7\pm 11,7$  ng/ml), nekroz gelişmeyen vaka grubu 24. saat NGAL ortalamasından ( $117,5\pm 22,6$  ng/ml) yüksekti ( $p=0,032$ ). Nekroz gelişen ve gelişmeyen vaka grupları arasında başvuruda ( $p<0,001$ ) ve 24. saatte ( $p=0,001$ ) değerlendirilen WBC ortalamaları açısından anlamlı fark vardı.

**Tablo 11.** Kontrol Grubu ile Vaka Grubunun sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Kontrol Grubu (N=77) Ort±SS <sup>1</sup>	Vaka Grubu (N=86) Ort±SS <sup>1</sup>	P
hsCRP (Başvuruda)	1,76±2,33	7,99±3,41	<0,001*
NGAL (Başvuruda)	107,90±18,90	116,99±2,29	0,001*
CRP (Başvuruda)	3,82±2,57	28,41±45,88	<0,001*
WBC (Başvuruda)	6618,18±1766,93	11886,04±4501,03	<0,001*

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, \* Bağımsız Gruplarda T Testi, \*\* Mann Whitney U

**Tablo 12.** Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Grubunun sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Vaka Grubu Nekroz Gelişen (N=7) Ort±SS <sup>1</sup>	Vaka Grubu Nekroz Gelişmeyen (N=79) Ort±SS <sup>1</sup>	P
hsCRP (Başvuruda)	8,01±2,79	8,00±3,48	0,536
hsCRP (24. Saat)	9,52±2,85	9,05±2,96	0,543
NGAL (Başvuruda)	121,85±12,38	116,56±21,92	0,776
NGAL (24. Saat)	132,67±11,66	117,52±22,54	0,032**
CRP (Başvuruda)	14,44±16,06	29,65±47,49	0,389
CRP (24. Saat)	71,30±65,79	59,61±58,92	0,575
WBC (Başvuruda)	17500,00±4762,70	11388,61±4153,74	<0,001*
WBC (24. Saat)	15814,29±3403,15	9658,23±4399,26	0,001**

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Bağımsız Gruplarda T Testi, \*\* Mann Whitney U

#### 4.6. Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen sNGAL ve hsCRP Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

Vaka grubunun başvuruda ve 24. saatte değerlendirilen bazı laboratuvar parametreleri ortalamalarına göre dağılımı Tablo 13’de görülmektedir. Vaka grubunun 24. saat hsCRP ortalaması (9,1±3,0 mg/dL) başvurudaki hsCRP ortalamasından (8,0±3,4 mg/dL) yüksekti (p<0,001). Nekrotizan pankreatit ile takip edilen vaka grubunun 24. saat hsCRP ortalaması (9,52±2,85) başvurudaki hsCRP ortalamasından (8,01±2,79) yüksekti ama istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Vaka grubunun 24. saatte değerlendirilen CRP ortalaması (60,6±59,2 mg/dL) başvuruda değerlendirilen CRP ortalamasından (28,4±45,9 mg/dL) yüksekti (p<0,001). Nekrotizan pankreatit olarak takip edilen grubun da 24. saat CRP ortalaması (71,30±65,79) başvuru anında değerlendirilen CRP ortalamasından (14,44±16,06) anlamlı olarak (p=0,028) yüksekti. Vaka grubunun 24. saat WBC ortalaması (10159,3±4630,8/mm<sup>3</sup>) başvurudaki WBC ortalamasından (11886,1±4501,0/mm<sup>3</sup>) düşüktü (p<0,001). Nekrotizan pankreatit grubunda da 24. saat WBC ortalaması (15814,29±3403,15) başvurudaki WBC ortalamasından (17500,00±4762,70) düşüktü ama anlamlı bir fark yoktu. NGAL ortalamalarına bakıldığında, nekrotizan pankreatitli hastaların 24. saatteki NGAL değeri ortalamaları pankreatik nekrozu olmayan hastaların NGAL değeri ortalamalarından yüksekti (p=0,032). Bunun dışında pankreatik nekroz olan/olmayan vaka grubunun ve total vaka grubunun hiçbirinde 0. ve 24. saat NGAL değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 13.** Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Başvuruda (N=86) Ort±SS <sup>1</sup>	24. Saat (N=86) Ort±SS <sup>1</sup>	P*
hsCRP	8,00±3,42	9,09±2,94	<0,001
NGAL	117,00±21,30	118,76±22,21	0,539
CRP	28,41±45,88	60,56±59,17	<0,001
WBC	11886,05±4501,04	10159,30±4630,78	<0,001

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Bağımlı Gruplarda T Testi

**Tablo 14.** Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen sNGAL, WBC, CRP ve hsCRP Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Nekroz Gelişen Vaka Grubu			Nekroz Gelişmeyen Vaka Grubu		
	Başvuruda (N=7) Ort±SS <sup>1</sup>	24. Saat (N=7) Ort±SS <sup>1</sup>	P*	Başvuruda (N=79) Ort±SS <sup>1</sup>	24. Saat (N=79) Ort±SS <sup>1</sup>	P*
HsCRP	8,01±2,79	9,52±2,85	0,345	8,00±3,48	9,05±2,96	<b>0,002</b>
NGAL	121,85±12,38	132,67±11,66	0,128	116,56±21,92	117,52±22,54	0,596
CRP	14,44±16,06	71,30±65,79	<b>0,028</b>	29,65±47,49	59,61±58,92	<b>&lt;0,001</b>
WBC	17500±4762,7	15814,29±3403,15	0,398	11388,61±4153,74	9658,23±4399,26	<b>&lt;0,001</b>

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Wilcoxon Testi

#### 4.7. WBC, CRP ve hsCRP Değerlerine Göre Sınıflandırılan Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarının Karşılaştırılması

Erişkinler için hsCRP normal değer aralığı <5 mg/L olarak kabul edildi (121). CRP >150 mg/dL olan hastalar şiddetli pankreatit olarak değerlendirildi (50). WBC değeri 10.000/ mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olanlar lökositoz olarak değerlendirildi. Bu değerlere göre gruplandırılan vaka grubunun başvuruda ve 24. saatte değerlendirilen NGAL ortalamalarına göre dağılımı Tablo 15'de görülmektedir. Başvuruda WBC değeri 10.000/mm<sup>3</sup> ve üstünde olanların başvuruda değerlendirilen NGAL ortalaması (121,8±18,5 ng/ml), WBC değeri 10.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlardan (109,7±23,4 ng/ml) daha yüksekti (p=0,009). 24. saat WBC değeri 10.000/mm<sup>3</sup> ve üstünde olanların 24. saatte değerlendirilen NGAL ortalaması (129,6±13,8 ng/ml), WBC değeri 10.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlardan (110,6±23,9 ng/ml) daha yüksekti (p<0,001). Bu sonuçlar, başvuru ve 24. saat WBC ile sNGAL düzeyleri arasında korelasyon olarak yorumlanabilir. CRP ve hsCRP ile NGAL arasında ise ilişki gözlenmemiştir.

**Tablo 15.** WBC, CRP ve hsCRP Değerlerine Göre Sınıflandırılan Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri		Başvuruda NGAL		24. Saat NGAL	
		Ort±SS <sup>1</sup>	P	Ort±SS <sup>1</sup>	P*
hsCRP	5 ve Üstü	117,85±21,62	0,236*	119,88±20,82	0,264*
	5'in Altı	114,18±20,50		112,95±28,54	
CRP	150 ve Üstü (Ağır)	115,64±19,66	0,892*	122,61±15,12	0,652*
	150'nin Altı (Hafif)	117,09±21,53		118,25±23,01	
WBC	10.000 ve Üstü	121,76±18,52	<b>0,009**</b>	129,57±13,83	<b>&lt;0,001**</b>
	10.000'in Altı	109,71±23,41		110,59±23,92	

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Mann Whitney U Testi

\*\* Bağımsız Gruplarda T Testi

#### 4.8. VKİ'ne Göre Sınıflandırılmış Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

VKİ'ne göre sınıflandırılmış vaka grubunun başvuruda ve 24. saatte değerlendirilen NGAL ortalamalarına göre dağılımı Tablo 16'da görülmektedir. Normal kiloda, hafif kilolu ve obez olarak sınıflandırılan vaka grupları arasında 24. saatte değerlendirilen NGAL ortalamaları açısından anlamlı fark vardı (p=0,018), farkın hafif kilolu ve obez vaka grupları arasından kaynaklandığı belirlendi.

**Tablo 16.** VKİ'ne Göre Sınıflandırılmış Vaka Grubunun Başvuruda ve 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Ortalamalarına Göre Dağılımı

BMI'ya Göre	Başvuruda NGAL		24. Saat NGAL	
	Ort±SS <sup>1</sup>	P*	Ort±SS <sup>1</sup>	P*
Normal Kiloda	116,17±19,52	0,917	110,22±32,31	<b>0,018</b>
Hafif Kilolu	117,58±21,81		116,31±20,14	
Obez	116,56±22,22		127,72±14,73	

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Kruskal Wallis

#### 4.9. Vaka Grubunun Başvuruda Değerlendirilen NGAL Değerinin Başvuruda Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları

Vaka grubunun başvuruda değerlendirilen NGAL değerinin başvuruda değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile korelasyonları Tablo 17’de görülmektedir. Başvuruda değerlendirilen NGAL ile WBC arasında zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,224$ ,  $p=0,038$ ).

**Tablo 17.** Vaka Grubunun Başvuruda Değerlendirilen NGAL Değerinin Başvuruda Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları

Laboratuvar Parametreleri	NGAL (Başvuruda) ( $r^*$ )	$p^{**}$
hsCRP (Başvuruda)	0,066	0,547
CRP (Başvuruda)	0,015	0,893
WBC (Başvuruda)	0,224	<b>0,038</b>

\* Pearson Korelasyon Katsayısı

\*\* Pearson Korelasyon Testi

#### 4.10. Vaka Grubunun 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Değerinin 24. Saatte Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları

Vaka grubunun 24. saatte değerlendirilen NGAL değerinin 24. saatte değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile korelasyonları Tablo 18’de görülmektedir. 24. saatte değerlendirilen NGAL ile WBC arasında zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,389$ ,  $p<0,001$ ).

**Tablo 18.** Vaka Grubunun 24. Saatte Değerlendirilen NGAL Değerinin 24. Saatte Değerlendirilen hsCRP, CRP, WBC ile Korelasyonları

Laboratuvar Parametreleri	NGAL (24. Saatte) ( $r^*$ )	$p^{**}$
hsCRP (24. Saatte)	0,155	0,154
CRP (24. Saatte)	0,136	0,210
WBC (24. Saatte)	0,389	<b>&lt;0,001</b>

\* Pearson Korelasyon Katsayısı

\*\* Pearson Korelasyon Testi

#### 4.11. Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Klinik Özelliklere Göre dağılımı Tablo 19’da görülmektedir. Vaka grubunda, etyolojiye göre nekroz gelişip gelişmeme durumu anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p=0,015$ ). Grubun %81,4’ünün etyolojisinde safra taşı yer almaktaydı. Triglisericid yüksekliğine bağlı pankreatit, total vaka grubunun %4,7’sini oluşturmaktaydı. Yine nekrotizan pankreatit ile takip edilen 7 hastanın 2’sinde (%28,6) de etyoloji triglisericid yüksekliği idi. Vaka grubunun sadece %4,7’sinde (86 vakanın 4’ü) etyoloji triglisericid yüksekliği iken bu 4 vakanın 2’si (%50) nekrotizan pankreatit olarak seyretti. Başvuru şikayetleri olarak, vakaların %98,8’inde karın ağrısı, %55,8’inde bulantı-kusma, %18,6’sında ateş mevcuttu.

**Tablo 19.** Nekroz Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Gruplarının Klinik Özelliklere Göre Dağılımı

Klinik Özellikler		Vaka Grubu Sayı	Vaka Grubu Yüzde <sup>1</sup>	Vaka Grubu Nekroz Gelişen Sayı (Yüzde <sup>2</sup> )	Vaka Grubu Nekroz Gelişmeyen Sayı (Yüzde <sup>2</sup> )	P
Etyoloji	Safra Taşı	70	81,4	5 (%71,4)	65 (%82,3)	<b>0,015</b>
	Diğer	8	9,3	0 (%0,0)	8 (%10,1)	
	Post ERCP	4	4,7	0 (%0,0)	4 (%5,1)	
	Triglisericid	4	4,7	2 (%28,6)	2 (%2,5)	
Kolesistektomi	Yapılmamış	80	93,0	7 (%100)	73 (%92,4)	1,000*
	Yapılmış	6	7,0	0 (%0,0)	6 (%7,6)	
Safra Yolu Taşı	Yok	61	70,9	7 (%100)	54 (%68,4)	0,101*
	Var	25	29,1	0 (%0,0)	25 (%31,6)	
Karın Ağrısı	Var	85	98,8	7 (%100)	78 (%98,7)	1,000*
	Yok	1	1,2	0 (%0,0)	1 (%1,3)	
Bulantı-Kusma	Var	48	55,8	3 (%42,9)	45 (%57,0)	0,695*
	Yok	38	44,2	4 (%57,1)	34 (%43,0)	
Ateş	Yok	70	81,4	6 (%85,7)	64 (%81,0)	1,000*
	Var	16	18,6	1 (%14,3)	15 (%19,0)	
<b>Toplam</b>		<b>86</b>	<b>100,0</b>	<b>7 (%8,1)</b>	<b>79 (%91,9)</b>	

<sup>1</sup> Sütun Yüzdesi

<sup>2</sup> Satır Yüzdesi

\* Fisher Exact Test

#### 4.12. Etyolojisinde Safra Taşı Olan ve Olmayan Vaka Gruplarının ALT Ortalamalarına Göre Karşılaştırılması

Vaka grubunun ALT ortalamalarına göre dağılımı Tablo 20’de görülmektedir. Grubun başvuruda değerlendirilen ALT ortalaması  $208,7 \pm 199,1$  U/L, 24. saatte değerlendirilen ALT ortalaması  $169,1 \pm 170,1$  U/L idi. Başvuruda değerlendirilen ALT ortalamaları karşılaştırıldığında etyolojisinde safra taşı olan vaka grubunun ALT ortalaması ( $238,6 \pm 204,0$  U/L), safra taşı olmayan vaka grubunun ALT ortalamasından ( $77,6 \pm 102,6$  U/L) yüksekti ( $p < 0,001$ ). 24. saatte değerlendirilen ALT ortalamaları karşılaştırıldığında etyolojisinde safra taşı olan vaka grubunun ALT ortalaması ( $195,0 \pm 174,6$  U/L), safra taşı olmayan vaka grubunun ALT ortalamasından ( $55,4 \pm 82,2$  U/L) yüksekti ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 20.** Etyolojisinde Safra Taşı Olan ve Olmayan Vaka Gruplarının ALT Ortalamalarına Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	Vaka Grubu (N=86) Ort±SS <sup>1</sup>	Etyolojisinde Safra Taşı Olan Vaka Grubu (N=70) Ort±SS <sup>1</sup>	Etyolojisinde Safra Taşı Olmayan Vaka Grubu (N=16) Ort±SS <sup>1</sup>	P*
Başvuruda ALT	208,66±199,07	238,63±204,04	77,56±102,62	<0,001
24. Saat ALT	169,05±170,09	195,03±174,61	55,38±82,17	<0,001

<sup>1</sup> Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

\* Mann Whitney U Testi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut pankreatit; kendini sınırlayan hafif bir pankreatik inflamasyondan, yaşamı ileri derecede tehdit eden sistemik bulgulara kadar değişen tablolar ile karşımıza çıkabilen, sık görülen bir hastalıktır. Tanısı, aşağıdaki üç kriterden ikisinin pozitif olması ile konur: tipik karın ağrısı, serum amilaz ve/veya lipaz düzeylerinde üç kat ve üzeri artış, görüntüleme yöntemleri ile akut pankreatite özgü bulgularının saptanması (24). Biz de bu üç kriterden en az ikisini sağlayan vakaları AP olarak kabul edip çalışmamıza dahil ettik. Akut pankreatitte tipik başvuru semptomları karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde 86 hastanın 85'inde (%98,8) ana başvuru semptomu karın ağrısıydı. 86 hastanın 48'inde ise (%55,8) başvuru anında bulantı-kusma mevcuttu.

Akut pankreatit ile ilgili çalışmaların bir derlemesinde toplam mortalite yaklaşık %5; interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatitte sırasıyla %3 ve %17'dir (24, 28). Bizim çalışmamızda çalışma boyunca 86 hastanın sadece 1'inde (%1,1) mortalite gelişti.

Etyolojide ülkelere göre farklılıklar olmakla birlikte olguların yaklaşık % 70-80'inde safra kesesi taşları ve alkol sorumlu tutulmaktadır. AP etiolojisinde ilk sırayı batı ülkelerinde alkol alırken, ülkemizde biliyer nedenler ilk sıradadır (122, 123). Frey ve arkadaşları tarafından yapılan 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada hastaların %54'ü kadın ve ortalama yaş 55 bulunmuştur (124). Bizim çalışmamızda akut pankreatit ile takip edilen vakaların ortalama yaşı  $50,1 \pm 16,9$ 'du ve %58,9'u kadındı. AP'in bizim çalışmamızda da olduğu gibi kadınlarda erkeklerden fazla ortaya çıkması, etyolojide biliyer nedenlerin ön planda olması ve safra taşı oluşumunun da kadınlarda daha çok olması ile açıklanabilir. Biliyer pankreatit, çalışma grubumuzun %81,4'ünü oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil ettiğimiz 86 vakanın sadece %3,5'i alkol kullanmaktaydı ve etyolojide alkole bağlı pankreatit düşündüğümüz hasta yoktu. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %81,4'ü hafif kilolu ve obez (%50-%31,4), %18,6'sı normal kilodadır. Obezitenin Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık insidansında artış sağladığı gibi safra kesesi taşı ve safra yolları hastalıklarının insidansını da artırdığı görülmüştür (125). Bizim çalışmamızda

da AP tanısı ile takip edilen hastaların çoğunun VKİ'ye göre hafif kilolu ve obez olması bu bilgiyi desteklemektedir.

Başta ALT olmak üzere birtakım laboratuvar tetkikleri AP etyolojisini saptamak için fikir yürütmeye yardımcı olmaktadır. Serum ALT düzeyi 150 IU/L'den büyük olan hastalarda etyolojide ilk akla gelmesi gereken safra yolu taşları olmalıdır. Ancak biliyer pankreatit olgularının sadece %50 kadarında ALT düzeyleri yüksek saptanmıştır (126). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalardan, MR, BT ve USG görüntülemelerine göre etyolojisi safra taşı olarak düşünülen grubun başvuruda değerlendirilen ALT ortalaması  $238,6 \pm 204,0$  IU/L'dir. Bu değer safra taşı olmayan grubun ALT ortalamasından ( $77,6 \pm 102,6$  IU/L) anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0,001$ ). Çalışmamıza dahil edilen 86 hastanın 40'ında başvuru ALT değeri 150 IU/L ve üzerinde idi. Bu 40 hastanın 38'inde etyolojiden safra kesesi ve yollarına ait taşların sorumlu olduğu görüldü.

AP şiddetinin ve klinik gidişinin erken dönemde öngörülebilmesi önemlidir. Çünkü hastalığın prognozunun şiddetine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastaların %70-80'i hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir tablo gösterirken %20-30'luk bölümü ağır seyirli ve mortal bir tablo gösterir. Bu nedenle hastalığın şiddetini erken dönemde saptamak hastaların yoğun bakım ünitesine triajına olanak sağlayarak multiorgan yetmezliği bulgularının daha yoğun monitorize edilmesine, daha etkili hidrasyona ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesine yardımcı olur. Çeşitli araştırma gruplarınca hastalığın şiddetini ve prognozunu tayin etmeye yönelik kriter ve skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Maalesef hiçbiri ideal değildir. Revize Atlanta sınıflama sistemi akut pankreatiti iki ana gruba ayırır (12): 1) Ayırt edilebilir doku nekrozu olmaksızın, pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ile karakterize Akut interstisyel ödematöz pankreatit. 2) Pankreas parankim nekrozu ve/veya peripankreatik nekroz ile karakterize Nekrotizan akut pankreatit. Atlanta kriterlerine göre Ranson skoru  $\geq 3$ , APACHE II skoru  $\geq 8$  olanlar şiddetli pankreatit olarak tanımlanmaktadır (93). Nekrotizan pankreatitte morbidite ve mortalite oranı çok daha yüksektir. Biz de çalışmamızda vaka grubunu nekrotizan ve nekrotizan olmayan akut pankreatit olarak sınıflandırdık. Nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde saptamamızı sağlayacak bir marker araştırdık. Bizim çalışmamızda başvuru Ranson skoru  $\geq 3$  olan hasta sayısı 13'tü (%15,1) ve bu

hastaların hiçbiri Nekrotizan pankreatit değildi. Başvuru APACHE II skoru  $\geq 8$  olan hasta sayısı 7'ydi (%8,1) ve bu hastaların da hiçbiri nekrotizan pankreatit değildi. Özetle bizim çalışmamıza göre başvuru Ranson ve APACHE II skorlarının, nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde öngörmeye belirgin katkıları yoktu. Bu sonuç Ranson skorunun bazı dezavantajları ve yetersizlikleri olduğu, değerlendirmenin yapılabilmesi için 48 saat gibi bir süreyi öngördüğü, bu skorlama ile akut ödematöz interstiyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yapılamadığı ve sensitivitenin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir.

AP'nin neden olduğu morbidite ve mortaliteden şiddetli AP sorumludur. Şiddetli AP'li hastaların yönetimi yoğun bakım ünitesine erken alınması, intravenöz sıvı resüsitasyonunun fazla yapılması, kolanjit veya biliyer tıkanıklığı olan hastalara acil ERCP yapılması, pankreatik nekrozlu hastalarda antibiyotik profilaksisi ve yakın hasta izlemi şeklindedir. Şiddetli AP'deki morbidite ve mortalite iki evreye ayrılır. Erken evre, birinci hafta içerisinde multiorgan yetmezliğine giden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile karakterizedir. Geç evre, pankreas nekrozunun enfeksiyöz komplikasyonlarıyla karakterizedir ve genellikle hastalığın ilk 2 haftasından itibaren gelişir (127). Son yıllarda, hastaneye yatış sırasındaki AP şiddetini öngörebilen objektif bir marker belirlemek için çok çaba harcanmıştır. Ancak sonucu öngörmeye ve hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü öncesi triajı aşamasında CRP dışındakilerin yararları sınırlıdır. Akut inflamasyonlarda CRP düzeyi genellikle 48. saatte pik yapmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 48. saatte ölçülen CRP değerinin, erken dönemde ölçülen değerden daha yararlı olduğu gösterilmiştir (128). Bu da erken dönemde akut pankreatit şiddeti ve pankreatik nekrozu tahmin etmede CRP'nin kullanımını kısıtlamaktadır. AP'in ciddiyetinin erken ve doğru bir şekilde tahmin edilmesi için erken tanıya yol gösterici olacak bir markera ihtiyaç vardır. Son yıllarda, özellikle ABY erken tanısında kullanılmaya başlanan ve kreatininden daha önce yükselme göstren serum NGAL seviyelerinin AP'te de erken yükseldiği ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu hususunda az sayıda çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda, akut pankreatit hastalarında nekroz gelişimini öngörmeye serum NGAL seviyelerinin yol gösterici olup olmadığını saptamayı amaçladık. CRP ve hsCRP gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle korelasyonunu değerlendirdik.

NGAL düzeylerindeki artışa dolaşımdaki nötrofillerin kısmen katkıda bulunduğu kesin olarak bilinse de böbrek dahil diğer dokulardan veya inflame pankreas dokusuna göç etmiş nötrofillerden salınan NGAL göz ardı edilmemelidir. Serumdaki NGAL seviyesinin düşük serum kreatinin düzeyinde bile yükselmesinin, NGAL'in böbreklere ek olarak karaciğer, akciğer, miyokard ve makrofajlardan salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir.

NGAL akut ve kronik böbrek hasarının en iyi erken belirteci olarak bilinir. Bununla birlikte NGAL'in renal hastalıklar dışında abdominal aort anevrizmaları, preeklampsi, romatoid artrit, meme, mide, kolon ve pankreas adenokarsinomları gibi birçok malignitede olmak üzere ciddi ekstrarenal hastalıklarda da rolü olduğu bildirilmiştir (129, 130). Kalp yetmezliği hastalarında ve akut koroner sendrom geçiren hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla serum NGAL düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir (131). Biz de bu bilgiler ışığında ABY, KBY, KY, malignite gibi ek hastalığı olan; aktif enfeksiyonu, aktif romatizmal hastalığı ve son üç ay içinde geçirilmiş MI öyküsü olan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Chakraborty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hayvan modelinde, NGAL düzeyleri 6 saatte hem hafif AP hem de şiddetli AP'li farelerde (kontrol grubuna kıyasla) önemli ölçüde yükselmiştir. Bununla birlikte pankreatitin başlamasından 48 saat sonra hafif AP'li farelerde NGAL düzeyleri kontrol grubundaki düzeylere gerilemesine karşın şiddetli nekrotizan pankreatit olanlarda anlamlı derecede yüksek kalmıştır (132). Biz de buradan yola çıkarak çalışmamızda hastaların hem başvuru anındaki hem de 24 saat sonraki NGAL düzeylerini değerlendirdik. Kontrol grubu ile vaka grupları arasında başvuruda değerlendirilen NGAL ortalamaları açısından anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Nekroz gelişen ve gelişmeyen vaka grubu arasında ise başvuru NGAL değerleri arasında belirgin fark yoktu. Nekroz gelişen vaka grubu 24. saat NGAL ortalaması ise ( $132,7\pm 11,7$  ng/ml), nekroz gelişmeyen vaka grubu 24. saat NGAL ortalamasından ( $117,5\pm 22,6$  ng/ml) yüksekti ( $p=0,032$ ).

NGAL'in pankreatik kanser erken teşhisindeki yerini saptamaya yönelik Moniaux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum NGAL ortalamaları pankreas malignitesi olan hastalarda 151,65 ng/ml, kronik pankreatiti olan hastalarda 166,64 ng/ml, akut pankreatiti olan hastalarda 123,38 ng/ml, kontrol grubu hastalarında 44,19 ng/ml olarak saptanmış (130). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit tanısı ile

takip edilen vaka grubunun başvuru serum NGAL düzeyi ortalaması bu çalışmadaki sonuca benzer şekilde 117,0 ng/ml saptanmıştır. Benzer çalışmalarda görüldüğü üzere akut pankreatit dışında kronik pankreatit ve pankreas malignitesi başta olmak üzere diğer malignitelerde de NGAL yüksekliği izlendiği için çalışmamızda akut pankreatite eşlik eden malignite öyküsü, kronik pankreatit öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Akut pankreatitli hastalarda insülin direnci ve abdominal obezite ile akut pankreatit şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen daha önceki çalışmalarda VKİ ve bel çevresi ile hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hastalar VKİ'ne göre normal kilolu, hafif kilolu ve obez olarak sınıflandırıldığında, nekroz gelişen ve gelişmeyen akut pankreatit grubu arasında VKİ'ne göre belirgin fark yoktu. Bununla birlikte vaka ve control grubu total olarak değerlendirildiğinde vücut ağırlığının obezite yönünde artması, pankreatit gelişimini artırmaktaydı ( $p=0,028$ ). Hastalar normal kilolu, hafif kilolu ve obez olarak sınıflandırıldığında, nekroz gelişeceğini erken dönemde öngörememizi sağlayacağını düşündüğümüz başvuru serum NGAL düzeyleri ortalamalarının bu sınıflar arasında benzer olduğu görüldü. VKİ ile serum NGAL düzeyleri arasında ve VKİ ile nekroz gelişimi arasında ilişki izlenmedi.

Akut pankreatit, organ yetmezliği eşliğinde ciddi komplikasyonlara ve ölüme neden olabilen karmaşık bir hastalıktır. Nekrotizan pankreatit ile takip edilen hastalarda hastalığın seyri daha kötüdür ve mortalite riski daha yüksektir. Bu nedenle nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde öngörebilmek önemlidir. Eğer hastalığın şiddetli gideceği erken dönemde öngörülebilirse antibiyotik tedavisi ve daha agresif sıvı tedavisi düzenlenmesi mümkün olacaktır. Biz de çalışmamızda nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde öngörmeye serum NGAL düzeylerinin kullanılabilirliğini değerlendirdik. WBC, CRP ve hsCRP düzeyleri ile serum NGAL düzeyinin korelasyonunu araştırdık. Bizim çalışmamızda serum NGAL düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Başvuru NGAL değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 24. saat NGAL ortalamaları ise pankreatik nekroz gelişen grupta nekroz gelişmeyen gruba göre yüksekti ( $p=0,032$ ). Ama bu bize istatistiksel olarak güçlü bir katkı sağlamadı. Sadece WBC düzeyleri ile serum NGAL düzeyleri arasında zayıf korelasyon

mevcuttu. CRP ve hsCRP düzeyleri ile serum NGAL düzeyleri arasında ise korelasyon izlenmedi. Bu konuda daha büyük hasta grupları ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## ÖZET

### **Akut Pankreatitte Serum NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Düzeylerinin Hastalığın Ciddiyetini Öngörmedeki Değeri ve hs-CRP Düzeyleri ile Korelasyonunun Belirlenmesi**

Akut pankreatit, organ yetmezliği eşliğinde ciddi komplikasyonlara ve ölüme neden olabilen karmaşık bir hastalıktır. Nekrotizan pankreatit ile takip edilen hastalarda hastalığın seyri daha kötüdür ve mortalite riski daha yüksektir. Bu nedenle nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde öngörebilmek önemlidir. Nekrotizan pankreatit mortalitesi yüksek bir hastalık olduğundan ve nekrotizan pankreatit gelişimini erken dönemde öngördürebilecek bir markera ihtiyaç olduğundan dolayı araştırmaya gidilmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hastalığın şiddetini ve prognozunu tayin etmeye yönelik bazı markerlar kullanılmış, bazı kriterler ve skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Maalesef hiçbiri ideal değildir. Serum ve idrar NGAL düzeylerinin akut pankreatit ciddiyetini erken dönemde öngörmeye faydalı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada amacımız akut pankreatitte serum NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) düzeylerinin hastalığın ciddiyetini öngörmedeki değeri ve WBC, CRP ve hsCRP düzeyleri ile korelasyonunun belirlenmesidir.

Çalışmamızda akut pankreatit tanısı olan hastalardan oluşan vaka grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu olmak üzere 2 ana grup mevcuttur. Vaka grubu da nekroz izlenip izlenmemesine göre nekrotizan pankreatit ve nekrotizan olmayan pankreatit olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. NGAL düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Nekroz gelişen vaka grubu 24. saat NGAL ortalaması ( $132,7 \pm 11,7$  ng/ml), nekroz gelişmeyen vaka grubu 24. saat NGAL ortalamasından ( $117,5 \pm 22,6$  ng/ml) yüksek ( $p=0,032$ ) saptanırken bu iki grubun başvuru NGAL ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Başvuruda ve 24. saatte değerlendirilen NGAL ortalamaları ile WBC arasında zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,224$ ,  $p=0,038$  ve  $r=0,389$ ,  $p<0,001$ ). NGAL ile CRP ve hsCRP arasında ise korelasyon yoktu.

Vaka grubunun kontrol grubuna göre başvuru ve 24. saat ortalama NGAL düzeyleri yüksek olmasına rağmen nekrotizan pankreatit grubunun nekroz gelişmeyen pankreatit grubuna göre ortalama NGAL düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması, çalışmamıza dahil edilen hastalar içerisinde nekrotizan pankreatit gelişen hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu da bize daha büyük hasta grupları ile yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut pankreatit, nekroz, NGAL, hsCRP

## ABSTRACT

### **Determining the Value of Serum NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Levels in Acute Pancreatitis for Predicting Disease Severity and Its Correlation with hs-CRP Levels**

Acute pancreatitis is a complex disease that can lead to serious complications, organ failure and death. In patients with necrotizing pancreatitis, the illness course is worse and the risk of mortality is higher. Therefore, it is important to predict the development of necrotizing pancreatitis in the early period. Necrotizing pancreatitis has been investigated because of its high mortality and because there is a need for a marker that could predict the development of necrotizing pancreatitis early.

In the studies made until now markers were used to determine the severity of the disease and prognosis, and some criteria and scoring methods have been developed. Unfortunately, none are ideal. There are studies that show that serum and urinary NGAL levels are useful in predicting acute pancreatitis severity in the early period. Our aim in this study is to determine the correlation between acute pancreatitis severity and serum NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) levels and to show its correlation with the WBC, CRP and hsCRP levels.

In our study, there are two main groups: a case group consisting of patients with acute pancreatitis and a control group consisting of healthy volunteers. Case group was divided into two groups according to whether necrosis was observed or not. NGAL levels were higher in the case group than in the control group. The mean NGAL value ( $132,7 \pm 11,7$  ng/ml) of cases with necrosis was higher than the non necrotizing group ( $117,5 \pm 22,6$  ng/ml) at the 24th hour ( $p=0,032$ ). There was no significant difference of NGAL values at admission between these two groups. There was a weak correlation between WBC and NGAL value taken at admission and at 24th hour ( $r=0,224$ ,  $p=0,038$  and  $r=0,389$ ,  $p<0,001$ ). There was no correlation between NGAL, CRP and hsCRP.

Although the study group had a higher average level of NGAL at admission and 24th hour than the control group; the reason that there is no significant difference between the mean NGAL levels of necrotizing pancreatitis and the non-necrotizing pancreatitis group; may be due to the small number of patients with necrotizing pancreatitis among all patients included in the study. This suggests that we need new research with larger patient groups.

**Key Words:** Acute Pancreatitis, necrosis, NGAL, hsCRP

## KAYNAKLAR

1. Sarles H. Revised classification of pancreatitis—Marseille 1984. *Digestive diseases and sciences*. 1985;30(6):573-4.
2. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. *Acute pancreatitis Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management*, 1st ed London: Bailliere Tindall. 1988:1-36.
3. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-63.
4. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(12):1098-103.
5. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. In: Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery*. 15th ed: W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-65.
6. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed: Appleton& Lande 1997. p. 1899-905.
7. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79(4):699-710.
8. Postier RG. Past, present, and future of pancreatic surgery. *The American journal of surgery*. 2001;182(6):547-51.
9. Ranson J, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Annals of surgery*. 1974;179(5):557.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II-A Severity of Disease Classification System: Reply. *Critical Care Medicine*. 1986;14(8):755.
11. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-6.
12. 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*. 2013;62(1):102-11.
13. Koçar İ, Mas R, Ünal M, Özütmez Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara; 2004.
14. Sadler TW. Pancreas. *Langman's Medical Embryology*. 13 ed 2015. p. 238-47.
15. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Ankara. 1998.
16. Sweeney L. Basic concepts in embryology: A student's survival guide: McGraw Hill Professional; 1998.
17. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*. 9th ed. Stanford: Appleton& Lange; 1998. p. 120-5.
18. Putz R, Pabs R. *Sobotta insan anatomisi atlası*. Münih: Beta Basın yayın Dağıtım. 2001.
19. Snell R. *The gastrointestinal tract*. Clinical Anatomy 4th ed Little: Brown. 1992:254-5.
20. Guyton AC, HJ. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.

21. Moore KL. The Abdomen. In: J G, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed: Williams & Wilkins; 1985. p. 220-4.
22. Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. Cerrahi Anatomi ve Teknik 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000:123-228.
23. Hall J. Endokrinoloji ve Üreme. In: B Y, editor. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12 ed: Nobel Tıp; 2013. p. 881-1027.
24. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2006;101(10):2379.
25. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology. 2012;143(5):1179-87. e3.
26. Gloor B, Müller C, Worni M, Martignoni M, Uhl W, Büchler M. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. British journal of surgery. 2001;88(7):975-9.
27. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? International journal of pancreatology. 2000;28(2):91-5.
28. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, Gabbrielli A, Castoldi L, Costamagna G, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. Digestive and liver disease. 2004;36(3):205-11.
29. Warshaw AL. Pancreatic necrosis: to debride or not to debride—that is the question. LWW; 2000.
30. Spanier BM, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2008;22(1):45-63.
31. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Trans Assoc Am Phys. 1901;1:314.
32. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology. 1993;104(3):853-61.
33. Reila A, Zinsmeister A, Melton L. Etiology, incidence and survival of acute pancreatitis (AP) in Olmsted, Minnesota. Gastroenterology. 1991;100:A296.
34. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, Dimagno EP, editors. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clinic Proceedings; 1988: Elsevier.
35. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting Gallstone Pancreatitis with Laboratory Parameters: A Meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 1994;89(10).
36. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 1999;94(11):3211-4.
37. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. Annals of Internal medicine. 1999;130(4\_Part\_1):301-11.
38. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005;3(7):672-8.

39. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1701-9.
40. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *The Lancet*. 1990;335(8704):1503-6.
41. Kohler H, Lankisch P. Acute Pancreatitis and Hyperamylasaemia in Pancreatic Carcinoma. *Pancreas*. 1987;2(1):117-9.
42. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91:1186-8.
43. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):649-56.
44. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(46):7421.
45. Tiscornia O, Celener D, Percec C, De Lehmann E, Cresta M, Dreiling D. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased «pancreon» ecbolic response to CCK-PZ. *The Mount Sinai journal of medicine*. 1983;50(5):369-87.
46. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):224-31.
47. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true?: a histological study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(3):272-5.
48. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015;44(4):540-6.
49. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):603-9.
50. GÖRAL V. Akut Pankreatitis: Klinik, Takip ve Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2006;2(15):35-41.
51. Scherer J, Singh V, Pitchumoni C, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):195.
52. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc*. 2012;45(3):305-12.
53. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis: chance or a causal association? *Jama*. 1980;243(3):246-7.
54. Ward J, Jenkins S, Sutton R, Petersen O. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *The Lancet*. 1995;346(8981):1016-9.
55. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ózsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2008;40(1):78-82.

56. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(6):648-61. e3.
57. Lankisch P, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37(4):565-7.
58. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
59. Rizzardì GP, Tambussi G, Lazzarin A. Acute pancreatitis during primary HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(25):1836-7.
60. Wilson R, Moorehead R. Current management of trauma to the pancreas. *British journal of surgery*. 1991;78(10):1196-202.
61. Castillo CF-d, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(6):382-7.
62. Roberts I. Gestational hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1993;104:1560-2.
63. Tang SJ, Rodriguez Frias E, Singh S, et al. Acute pancreatitis during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8-85.
64. Patel RS, Johlin FC, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;50(6):823-7.
65. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2811.
66. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *The Journal of pathology*. 2000;190(2):117-25.
67. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(4):356-62.
68. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1999;13(2):227-40.
69. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;40(1):1.
70. Chen C, Xia S-H, Chen H, Li X-H. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. *World J Gastroenterol*. 2008;14(30):4735-8.
71. Zhang X-P, Zhang J, Ma M-L, Cai Y, Xu R-J, Xie Q, et al. Pathological changes at early stage of multiple organ injury in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(1):83-7.
72. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complication leads to organ failure. *Pancreas*. 1998;16(3):312-5.
73. Widdison A, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 1996;83(5):633-6.
74. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;75(10):1513-20.
75. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Journal of hepatobiliary-pancreatic surgery*. 2006;13(1):10-24.

76. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni C. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(6):1309-18.
77. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2006;13(1):33-41.
78. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1988;70(4):227.
79. Merkle EM, Gorich J. Imaging of acute pancreatitis. *European radiology*. 2002;12(8):1979-92.
80. Rösch T, Mayr P, Kassem M. Endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2001;5(3):223-8.
81. Nichols MT, Russ PD, Chen YK. Pancreatic imaging: current and emerging technologies. *Pancreas*. 2006;33(3):211-20.
82. Johnson C, Toh S, Campbell M. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4(1):1-6.
83. 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*. 2006;6(4):279-85.
84. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 2006;93(6):738-44.
85. 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;7(11):1247-51.
86. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *The Lancet*. 2005;365(9453):63-78.
87. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703.
88. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell 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. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):435-41.
89. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7(6):702-5.
90. Imrie C, Benjamin I, Ferguson J, McKay A, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single- centre double- blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *British journal of surgery*. 1978;65(5):337-41.
91. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American journal of surgery*. 2000;179(5):352-5.
92. Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T. Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis-analysis of a nationwide survey of acute

pancreatitis in Japan. *Advances in Medicine and Biology* New York: Nova Science Publishers. 2013:147-60.

93. Bollen T, Van Santvoort H, Besselink M, Van Leeuwen M, Horvath KD, Freeny P, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *British Journal of Surgery*. 2008;95(1):6-21.

94. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Annals of surgery*. 2004;239(6):876-82.

95. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, Bumbasirevic V, Milic N, Jeremic V, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC surgery*. 2010;10(1):22.

96. National PF. Pancreatic disorders: state of the science and future directions. *Pancreas*. 2007;35(3):276.

97. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Archives of Surgery*. 1986;121(4):484-7.

98. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*. 2009;9(6):770-6.

99. Brown A, Baillargeon J-D, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2(2):104-7.

100. Talukdar R, Vege SS. Early management of severe acute pancreatitis. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(2):123-30.

101. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(5):410-6.

102. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *The Cochrane Library*. 2013.

103. Çelik F, Bozkurt S. Akut pankreatitte nutrisyon. *Klinik Gelişim*. 2003;16;1-8.

104. Association AG. Institute on " Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2019-21.

105. Hraba-Renevey S, Türler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene*. 1989;4(5):601-8.

106. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(14):10425-32.

107. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil- gelatinase- associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS letters*. 2005;579(3):773-7.

108. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Molecular cell*. 2002;10(5):1033-43.

109. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1826(1):129-69.
110. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*. 2005;123(7):1293-305.
111. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(2):407-13.
112. Yang J, Goetz D, Li J-Y, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Molecular cell*. 2002;10(5):1045-56.
113. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatrica*. 2005;94(6):661-6.
114. Roudkenar MH, Halabian R, Ghasemipour Z, Roushandeh AM, Rouhbakhsh M, Nekogoftar M, et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin acts as a protective factor against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toxicity. *Archives of medical research*. 2008;39(6):560-6.
115. Roudkenar MH, Kuwahara Y, ROUSHANDEH AM, Ebishima S, Shinya A, OHKUBO Y, et al. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions. *Journal of radiation research*. 2007;48(1):39-44.
116. Bao G, Clifton M, Hoette TM, Mori K, Deng S-X, Qiu A, et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nature chemical biology*. 2010;6(8):602-9.
117. Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: a new protein enters the scene. *Cancer letters*. 2010;288(1):10-6.
118. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li J-Y, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2006;15(4):442-9.
119. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.
120. Shemin D, Dworkin LD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Early Acute Kidney Injury. *Critical care clinics*. 2011;27(2):379-89.
121. Kahyaoglu S, Yumuşak OH, Ozyer S, Pekcan MK, Erel M, Cicek MN, et al. Clomiphene citrate treatment cycle outcomes of polycystic ovary syndrome patients based on basal high sensitive C-reactive protein levels: a cross-sectional study. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2017;10(4):320.
122. DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2007;23(5):494.
123. Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1992;87(5).
124. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-44.

125. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(12):1347-52.
126. Johnson C. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ: British Medical Journal*. 2001;323(7322):1170.
127. Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, Yadav D, Whitcomb DC. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2007;36(2):277-96.
128. Viedma J, Perez-Mateo M, Dominguez J, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut*. 1992;33(9):1264-7.
129. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, Suematsu N, et al. Implication of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(1):R3.
130. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *British journal of cancer*. 2008;98(9):1540-7.
131. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European heart journal*. 2009;30(10):1229-36.
132. Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, Sharma N, Wittel UA, Papachristou GI, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(9):2050-9.