



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİTİN ŞİDDETİNİ VE KOMPLİKASYONLARINI
ÖNGÖRMEDE FARKLI SKORLAMA SİSTEMLERİ VE BİYOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN ETKİNLİK DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Ali AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİTİN ŞİDDETİNİ VE KOMPLİKASYONLARINI
ÖNGÖRMEDE FARKLI SKORLAMA SİSTEMLERİ VE BİYOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN ETKİNLİK DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Ali AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Pınar TAŞAR

BURSA – 2023

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce özet.....	v
Giriş.....	1
I. Genel Bilgiler.....	3
I.A. Tarihçe.....	3
I.B. Pankreas Embriyolojisi.....	4
I.C. Pankreas Histolojisi.....	6
I.D. Pankreas Anatomisi.....	7
I.E. Pankreas Fizyolojisi.....	8
II. Akut Pankreatit.....	9
II.A. Epidemiyoloji.....	10
II.B. Etiyoloji.....	11
II.C. Patogenez.....	12
II.C.a. Birinci Faz: Hücresel Hasarın Başlaması.....	12
II.C.b. İkinci Faz: Lokal Enflamasyon.....	13
II.C.c. Üçüncü Faz: Sistemik Enflamasyon.....	13
II.C.d. Dördüncü Faz: Nekrotik Pankreasın Enfekte Olması.....	15
II.D. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri.....	15
II.E. Akut Pankreatitte Sınıflama ve Skolama Sistemleri.....	16
II.E.a. Revize Atlanta Klasifikasyonu.....	16
II.E.b. APACHE II Skolama Sistemi.....	18
II.E.c. Ranson Skolama Sistemi.....	19
II.E.d. BISAP Skolama Sistemi.....	19
II.E.e. mCTSI.....	20
II.F. Laboratuvar Belirteçleri.....	21
II.G. Akut Pankreatit Tedavisi.....	22
II.G.a. Sıvı Resüsitasyonu ve Ağrı Yönetimi.....	22
II.G.b. Beslenme.....	23
II.G.c. Enfeksiyöz Komplikasyonların Önlenmesi.....	23
II.G.d. İnterstisyel Ödematöz Pankreatitte Lokal Komplikasyonların Yönetimi.....	24

II.G.e. Nekrotizan Pankreatitte Lokal Komplikasyonların Yönetimi.....	24
II.G.f. Akut Pankreatitte Rekürrensın Önlennesi.....	25
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	40
Kaynaklar.....	47
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

ÖZET

Akut pankreatit (AP), farklı etyolojik faktörlere bağlı olarak gelişen pankreasın akut inflamasyonudur. Hastaların %80'i hafif pankreatit olup mortalite oranı % 1 iken, şiddetli pankreatite bu oran %30'ları bulmaktadır. AP'de hastalık şiddetinin, komplikasyonların, pankreatik nekrozun ve mortalitenin öngörülebilmesi, erken yakın monitorizasyon, agresif destek tedavi veya erken sevk açısından önemlidir. Çalışmanın amacı, skorelama sistemlerinin ve enflamatuvar belirteçlerin hastalık şiddeti, lokal komplikasyonlar, pankreatik nekroz ve mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini göstermektir.

Ocak 2018-Aralık 2022 arasında AP tanısı alan 357 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve radyoloji verileri retrospektif incelendi. APACHE II, BISAP, MCTSI ve Ranson skorları değerlendirildi. Skorlar ve CRP, prokalsitonin, NLR, LMR, PLR gibi enflamatuvar belirteçler için cut-off değerleri ROC analizi ile bulundu. Karşılaştırma için eğri altındaki alan (AUC), duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler kullanıldı.

Lokal komplikasyonlar açısından mCTSI en yüksek AUC değeri (0.929), sensitivite (93.7) ve spesifiteye (83.5) sahipti ($p<0.001$). Laboratuvar parametrelerinden ise 48. ve 72. saat CRP en yüksek AUC değerine (sırasıyla 0.704 ve 0.700) sahipti. Mortalite ve şiddet için skorelama sistemleri benzer performansa gösterdi. Mortalitede en yüksek AUC değeri (0.918) ve en iyi spesifite (97.0) Ranson skoruna aitken ($p<0.001$), şiddeti belirlemede BISAP en yüksek AUC (0.884) ve en iyi spesifiteye (93.1) sahipti ($p<0.001$). Lojistik regresyon analizinde; Ranson >4 mortalite, BISAP >2 olması şiddet için anlamlı saptandı. Lokal komplikasyonlarda mCTSI >2 ve pankreatik nekrozda ise mCTSI >4 olması anlamlıydı.

AP de en başarılı skorelama sistemi üzerinde fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızda lokal komplikasyonlar/nekroz için mCTSI ve CRP (48.saat), şiddeti belirlemede BISAP skoru ve mortalite için Ranson skoru diğer skorelama sistemlerine göre anlamlı spesifiteye sahipti.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, skollama sistemleri, laboratuvar parametreleri, prognoz

SUMMARY

Comparison of the Effectiveness of Different Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Severity and Complications of Acute Pancreatitis

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammation of the pancreas that develops due to various etiological factors. 80% of patients have mild pancreatitis with a mortality rate of 1%, while this rate reaches up to 30% in severe pancreatitis. In AP, predicting the severity of the disease, complications associated with the disease, pancreatic necrosis, and mortality is extremely important for early close monitoring of the patient, initiation of aggressive supportive treatment, or early referral. The aim of the study is to demonstrate the effectiveness of different scoring systems and inflammatory markers in predicting disease severity, local complications, pancreatic necrosis, and mortality.

The demographic, clinical, laboratory, and radiology data of 357 patients diagnosed with AP between January 2018 and December 2022 were retrospectively examined. The APACHE II, BISAP, MCTSI, and Ranson (48th hour) scores of all patients were evaluated. Cut-off values for all scoring systems and inflammatory markers such as CRP, procalcitonin, NLR, LMR, PLR were found with ROC analysis. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were used to comparison.

In terms of local complications, mCTSI had the highest AUC value (0.929), the best sensitivity (93.7), and specificity (83.5) ($p<0.001$). Among the laboratory parameters, the 48th and 72nd hour CRP obtained the highest AUC value (respectively 0.704 and 0.700). All scoring systems had similar diagnostic performance for mortality and severity assessment. However, while Ranson score had the highest AUC value (0.918) and the best specificity (97.0) for mortality ($p<0.001$), BISAP score had the highest AUC (0.884) and the best specificity (93.1) for determining severity ($p<0.001$).

In stepwise backward logistic regression analysis; Ranson score >4 was found to be a significant risk factor for mortality, BISAP >2 for severity.

mCTSI>2 for local complications and mCTSI>4 for pancreatic necrosis were found to be significant risk factors.

In AP, there is no consensus on the most successful scoring system. In our study, mCTSI and CRP (48th hour) had significant specificity for local complications/necrosis, BISAP score for determining severity, and Ranson score for mortality compared to other scoring systems.

Keywords: Acute pancreatitis, scoring systems, laboratory parameters, prognosis.

GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreatik asiner hücrelerde, normalde inaktif olan sindirim enzimlerinin, çeşitli etiyolojik faktörler tarafından tetiklenen mekanizmalar ile aktif hale gelmesi sonucu gelişen, pankreasın iltihabi hastalığıdır (1). Hastalığın insidansı 100.000 de 10 ile 100 arasında değişkenlik göstermekle birlikte, özellikle Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde sıklığı hızla artış göstermektedir (2), (3). Hastalığın klinik gidişatı %80 olguda hafif ve kendiliğinden gerileyen veya %20 olguda hayatı tehdit eden ölümcül ağır seyirli hastalık şeklinde geniş bir spektrum arz eder. Başlangıçta klinik prezentasyon çoğunlukla hafif seyirlidir ancak olguların bir kısmı ağır forma evrilir. Hafif seyirli formda mortalite %1 den az iken, ağır hastalıkta mortalite %20-40 düzeyindedir (4). Ağır pankreatitler organ yetmezliği ile birlikte, hastalığın lokal ve sistemik komplikasyonları ile korelasyon gösterir (5).

Akut pankreatit klinik seyirinde hastalık şiddetinin bu denli farklılıklar arz edebilmesi, 1970'li yıllardan günümüze klinisyenleri birtakım parametreleri kullanarak prognozu ve prognoz ile yakından ilişkili olan komplikasyonları öngörebilecek skora sistemleri oluşturmaya yöneltmiştir. Zira şiddetli hastalığı başvuruda öngörebilmek; hastanın erken yakın monitorizasyonu, agresif resüsitasyonu ve gereği halinde uzmanlaşmış merkeze sevkine olanak sağlayacaktır. Bu doğrultuda geliştirilmiş çok sayıda skora sistemi mevcuttur (6).

Ranson Kriterleri, Acute Physiology and Chronic Health Enquiry (APACHE II), BISAP (Bedside Index Of Severity In Acute Pancreatitis) skorası, mCTSI (Modified Computed Tomography Severity Index) skoru, Revize Atlanta Kriterleri, Determinant Based Classification (DBC) halen klinik kullanımda olan ve prognostik değerleri çalışılmakta olan skora sistemleridir. Bunun yanısıra akut pankreatitlerde C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin gibi enflamatuvar belirteçler; her ne kadar skora sistemlerine dahil edilmemiş olsa da, organ yetmezliği ve enfekte nekroz gibi önemli prognostik belirteçler ile ilişkileri birçok çalışmada incelenmiştir (7).

Ancak prognostik değer anlamında üzerinde fikir birliği sağlanmış bir skrlama sistemi yoktur. Farklı alışmalar, farklı skrlama sistemlerinin prognostik değerini ön plana çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, merkezimizde 2018-2022 arasındaki 5 yıllık periyotta akut pankreatit tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastaların dosya kayıtları incelenerek; hastalık ile ilişkili sonuçları ile optimal korelasyonu gösteren parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

I. Genel Bilgiler

I.A. Tarihçe

Pankreasın keşfinin tarihine bakıldığında, aslında tıbbın gelişimine öncülük eden birçok buluşa da ön ayak olduğu görülecektir (8). M.Ö. 335-280 tarihlerinde yaşamış Antik Yunan anatomisti ve cerrahı Herophilus pankreasın anlaşılır tanımlamasını ilk kez yapmıştır. Ancak isim olarak pankreastan Aristoteles, M.Ö. 347-335 yıllarında kaleme aldığı *Historia Animalium*’da ilk kez bahsederken; Galen, organın karın içerisindeki büyük damarları korumak için bir yastık vazifesi gördüğünü iddia etmiştir.

1642 yılında Johan Wirsung tarafından pankreatik kanalın keşfedilmesi ile birlikte, gerçek anlamda pankreasın anatomik ilişkileri ve fonksiyonu anlaşılmaya başlanmıştır. Bu keşif, pankreasın organizmadaki vazifesi ile ilgili 1400 yıldır kabul gören teorilerin terk edilmesi ve pankreasın bir gland olarak değerlendirilmesi, aynı zamanda sindirim sistemi fizyolojisi ile ilgili birçok çalışmaya öncülük etmesi açısından bir köşe taşı niteliğindedir.

Aynı yüzyılda, anestezinin keşfinden 200 yıl önce Reigner de Graaf bir köpek üzerinde oluşturduğu pankreatik fistül modeli üzerinden pankreatik sıvı elde etmiş ve pankreatik sıvıyı incelemiştir. Graaf’ın çalışmaları pankreas fizyolojisi için yapılan çalışmalara öncülük etmiştir. Leeuwenhoek’in mikroskobu keşfinden 175 sene sonra Langerhans, pankreas adacıklarını tanımlamış ve pankreasın hücresel düzeyde anlaşılmasına öncülük etmiştir (9), (10).

Akut pankreatitin ilk açık tanımlaması 1652 yılında Hollandalı doktor ve anatomist Nicholaes Tulp tarafından yapılmıştır. “...sefalet için doğmuşçasına... talihsiz genç adam... ...uyumaya çok ihtiyacı olmasına rağmen, ne gündüz ne gece, ne bir sandalyede eğilerek oturabiliyor, ne de başı yüksekte uzanabiliyordu. Çünkü vücudunu sırt üstü veya iki yana çevirdiğinde belinde ve özellikle karında tarif edilemeyecek kadar keskin bir ağrı ve ıstırap yüzünden o kadar sefil bir işkence gördü ki, hayatını isteyerek verdi... Böylesine aralıksız saldırılarla giden feci bir semptomatolojiye Herkül bile dayanamazdı.” Tulp bir pankreatit kliniğini kitabında bu şekilde

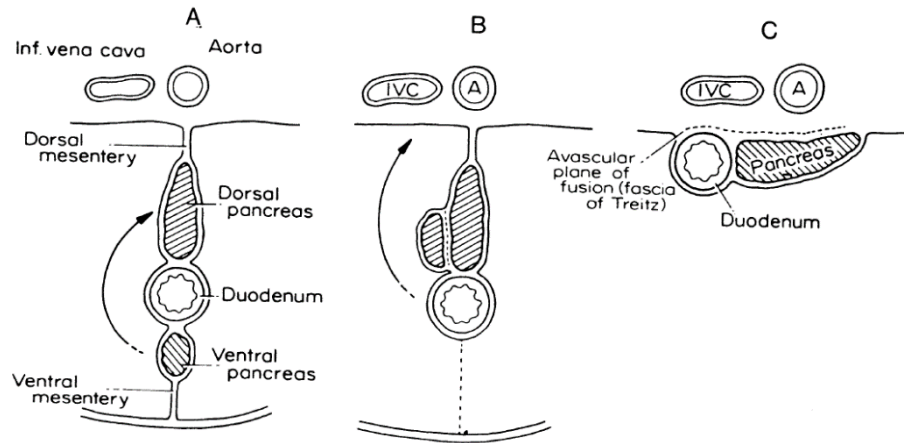
betimlemiştir. Ardından ortaya koyulan bu antite ile ilgili etiyolojik faktörler yıllar içerisinde ortaya çıkmıştır (9), (10).

19. yüzyılın sonlarında Reginald H. Fitz, otopsi bulgularının klinik tablo ile korelasyonunu ortaya koyarak bugünkü anlamıyla akut pankreatit konseptinin ortaya koyulmasına büyük katkılar sağlamıştır (9), (10).

I.B. Pankreas Embriolojisi

Embriyolojik gelişim sırasında pankreas lokalizasyonunu intraperitoneal yerleşimden retroperitoneal alana doğru değiştirir. Ancak Pankreas kuyruğu splenorenal ligaman içerisinde pozisyonunu koruyarak intraperitoneal yerleşimli olarak kalır (Şekil-1).

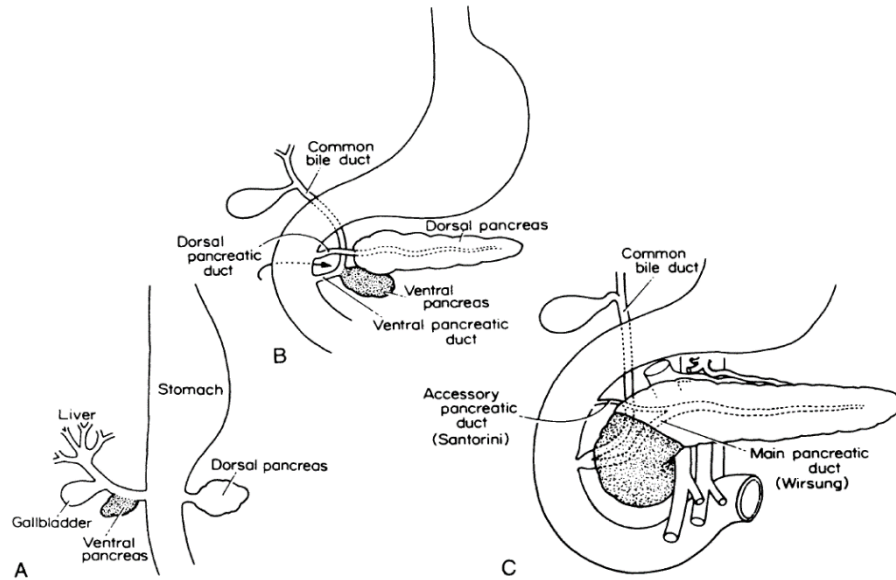
Pankreasın gelişimi kabaca, önce duktusun belirmesi, ardından hücrelerin duktus etrafına implante olarak lobülleri oluşturması şeklindedir. Bu açıdan vücuttaki diğer glandüler dokulara benzerlik arz eder (11).



Şekil-1: Duodenum ve pankreasın rotasyonu. **A:** Dorsal ve ventral pankreasın primitif ilişkisi. **B:** Ventral mezenterin kaybolması ve ventral pankreasın rotasyonu. **C:** Duodenum ve pankreasın nihai pozisyonu.

Gestasyonun 2. ve 3. haftasında, embriyo henüz 3-4 mm boyutunda iken; duodenumdaki ventral ve dorsal tomurcuklardan pankreas oluşmaya başlar. Embriyogenez sırasındaki mide ve duodenumun rotasyonu, ventral tomurcuğun dorsale ve embriyonun sağından soluna doğru yönelmesine neden olur.

Rotasyon tamamlandığında ventral kısım, dorsal kısmın altında ve arkasında yerleşmiş olur. Ventral pankreas, pankreas başının inferiorunu ve uncinat çıkıntıyı oluşturur (12). Ardından gestasyonun 7. haftasında, iki tomurcuk arasında sıkı bir füzyon tamamlanır ve her iki tomurcuğa ait kanal da birleşir (13) (Şekil-2).



Şekil-2: Embriyolojik gelişim. **A:** Dorsal ve ventral pankreas öncülünün formasyonu. **B:** Ventral pankreasın rotasyonu. **C:** Füzyon ve erişkin pankreas formunun oluşması.

Majör pankreatik kanal (Wirsung Kanalı), ventral pankreas kanalı ve dorsal pankreas kanalının distal kesimi tarafından oluşturulur. Minor pankreatik kanal (Santorini Kanalı), dorsal pankreas kanalının proksimal kesimi tarafından oluşturulur (14). Santorini Kanalı, populasyonun %41-52.5'inde bulunur ve çoğunlukla minor duodenal papilla ile duodenuma, %30 olguda ise ana pankreatik kanala drene olur (15).

Bu sırada pankreatik parankim de farklılaşmaya başlar. Ana pankreatik kanaldan köken alan sekonder kanallar belirir ve pankreatik lobüller oluşur. 3. haftada endokrin ve ekzokrin lobüller ortaya çıkmıştır (16). Yoğun kapiller ağ ve bağ dokusu hücrelerin etrafını çevirerek gelecekteki Langerhans adacıklarını ortaya çıkarır. Adacıklar dorsal tomurcuktan köken aldıkları için, çoğunlukla pankreasın gövde ve kuyruk kısmında yer alırlar (17).

7. ve 8. haftalarda endokrin hücreler saptanabilir hale gelir. İnsulin salgılayan hücreler ilk beliren ve ilk trimester boyunca hakim endokrin hücre grubudur. 21. haftada endokrin hücre kompozisyonu, erişkin pankreasına benzer halini almıştır (18).

I.C. Pankreas Histolojisi

Pankreas, ince bağ dokusundan oluşan bir kapsüle sahiptir. Bu kapsül, büyük damar ve duktusları sarar ve parankimi lobüllere ayırır. Sekretuar asiniler bazal lamina tarafında çevrelenmiştir ve bu yapı zengin bir kapiller ağ ve retiküler liflerden oluşan hassas bir kılıftır. Her asinus, basit skuamöz veya küboidal epitelden oluşan interkalar duktus adı verilen bir yapı ile drene olur. Bu küçük yapının başlıca hücreleri asinusun lümenine uzanan, soluk boyanan sentroasiner hücrelerdir ve pankreasa özgüdür. İnterkalar duktuslar yüksek volümde HCO₃ ten zengin sıvı üretir ve bu sıvı asinislarda üretilen hidrolitik enzimlerin alkalizasyonunu ve transportunu sağlar. İnterkalar duktuslar interlobular duktuslar ile birleşir. İnterlobular duktuslar kolumnar epitele sahiptir ve tüm glandı kat eden ana pankreatik kanala eklenir (19)(20).

Pankreasın endokrin fonksiyonunu, pankreas adacığı (Langerhans Adacıkları) denilen çeşitli boyutlardaki hücre kümelerinde yer alan ve enteroendokrin hücrelere benzer hücreler tarafından sağlanır.

Pankreas, çoğu kuyruk bölgesine yakın yerleşen ve organın total volümünün %1-2' sini oluşturan 1 milyondan fazla adacık içerir. Pankreatik adacıklar, asiner doku ile aynı embriyolojik kökenden gelişir. İnsan adacık hücreleri, major ürünlerine yapılan immünohistokimyasal boyamalar ile kolayca identifiye ve lokalize edilir (19)).

α veya A hücreleri başlıca glukagon salgılar ve çoğu adacıkta bol miktarda dağılmıştır.

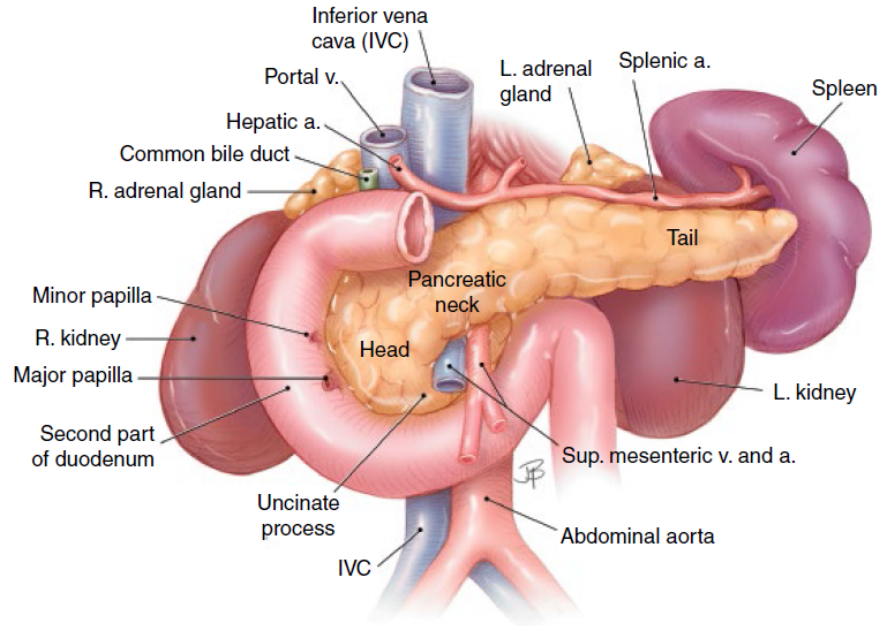
β veya B hücreleri insulin üretir ve α hücrelerine göre iki kat fazladır.

δ veya D hücreleri, somatostatin üretir ve diğer hücre tiplerine göre belirgin daha az sayıdadır.

Pankreasın baş kısmındaki adacıklarda daha sık bulunan PP hücreleri, pankreatik polipeptit salgılar (19, 20).

I.D. Pankreas Anatomisi

İnsan pankreası, üst abdomen bölgesinde retroperitoneal yerleşimli, ortalama 100-150 gr ağırlığında ve 15-25 cm uzunluğunda bir organdır (21). İnsan vücudunda pankreas dışında, diğer anatomik yapılar tarafından böylesine yakın çevrelenmiş başka bir organ yoktur (14) (Şekil-3).



Şekil-3: Pankreasın komşu organlar ile ilişkisi.

Pankreas büyük ölçüde retroperitonealdir ve ön yüzü periton ile kaplıdır. Geleneksel olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk kısımlarından oluşur. Baş kısmı duodenum 2. kıtası tarafından oluşturulan C şeklindeki yapıya dayanır. Gövde kısmı ise pilorun posteriorunda yerleşir. Pankreas kuyruğu splenik hilusa uzanır ve bu düzeyde intraperitonealdir. Pankreas kuyruğu ile gövdesi arasındaki sınırı belirleyen bir anatomik nokta yoktur. Bazı yazarlar distal $\frac{1}{4}$ lük kısmı pankreas kuyruğu olarak tanımlarken, bazıları ise bu noktayı organın keskin bir şekilde daralmaya başladığı nokta olarak tanımlamış olsa da; bu özellik her pankreasta görülmemektedir (10).

Pankreasın arterleri çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden köken alır ve bu arterleri arasındaki anastomozlar, pankreasın dolaşımını güvenceye alan kollateraller sağlar. Arterlerin çoğuna superior mezenterik, portal ve splenik venlere drene olan venöz sistem eşlik eder. Genel olarak, organın lenfatik drenajını iki sistem sağlar. Birincisi, pankreas sınırları boyunca yerleşen lenf nodlarıdır. İkinci grup ise aortanın ön yüzü ve çölyak trunkus etrafındaki lenf nodlarıdır. Pankreas baş, boyun ve gövde arka kesiminde, çölyak gangliyonuna bağlanan yoğun otonomik sinir ağı mevcuttur ve pankreasın innervasyonunu sağlarlar (10).

I.E. Pankreas Fizyolojisi

Pankreasın ekzokrin fonksiyonu asinus hücreleri, endokrin fonksiyonu ise Langerhans adacık hücreleri tarafından ortaya koyulur.

Asiner hücreler, besin alımı sonrası sindirimin major enzimlerini sağlar. Bu enzim salınımı, asiner hücrelere yakın vagal sinir uçlarından salınan asetilkolin (Ach) ve dolaşımdaki kolesistokinin (CCK) uyarısı ile gerçekleşir. Sindirim enzimleri zimojen granülleri adı verilen verilen veziküllerde paketlenir ve salınım ekzositoz yoluyla yapılır.

Pankreas ekzokrin salgısı baziktir ve oldukça yüksek bikarbonat içeriğine sahiptir. İnsan pankreası günlük yaklaşık 1500 ml kadar pankreas özsuyu üretir. İnce bağırsağa iletilen bu sıvıda 15 ile 100 gr arasında protein içeriği mevcuttur ve vücutta protein üretim hızının en yüksek olduğu organ pankreastır. Bu protein içeriğinin çoğu zimojenler veya aktif sindirim enzimleridir.

Pankreatik duktus üzerinden sindirim enzimlerinin salgılanması öncelikli olarak hormonal yolla kontrol edilir. Sekretin ve Ach, pankreatik kanaldan bikarbonat salınmasını uyarır. Bunun yanı sıra, CCK de asiner hücrelerden zimojen granüllerin salgılanmasına neden olur. Pankreas salgısının hacmi arttıkça içeriğindeki klor (Cl) konsantrasyonu azalır ve bikarbonat konsantrasyonu artar. Bikarbonat, duodenuma giren asidik mide içeriğini nötralize ederek sindirim enzimlerinin çalışabilmesine olanak sağlar.

Ayrıca lipidlerin miçel olarak çözünmesini ve mukozal hücre fonksiyonlarını kolaylaştırır (22).

Açlıkta, pankreastan salgılanan enzimler düşük seviyelerdedir ve dalgalanma paterni izler. Diğer üst gastrointestinal organlarından farklı olarak pankreas, herhangi bir besin alınmasa veya sindirilmiyor olsa dahi, bazal bir enzim sekresyonu halindedir.

Öte yandan sindirim sırasında pankreatik sekresyonu kontrol eden kompleks nörohumoral mekanizmalar mevcuttur. Sindirimin sefalik, gastrik ve intestinal fazı sıralıdır ve sindirim sürecinin etkinliğini artırmak için koordine çalışırlar. Sefalik faz sırasında; besinin görülmesi, koku ve tadı, pankreatik sıvı ve elektrolit salgısında az miktarda artışa neden olur. Ancak enzim salınımında önemli bir etkisi vardır. Gastrik faz sırasında besinlerin midedeki varlığı hormon salınımını etkileyerek nöral mekanizmalar üzerinden pankreatik sekresyonun modülasyonunu sağlar. İntestinal fazda ise; ince bağırsağın proksimaline gelen kimus pankreatik sekresyonu uyarır. Kimus bu etkiyi sekretin, kolesistokinin salınımını uyararak ve vazovagal enteropankreatik refleksi aktive ederek sağlamış olur.

Ekzokrin pankreas, besin sindirimi için gerekenden çok daha fazla enzimi depolamaktadır. Bu enzimlerin asiner hücreler içerisinde zamanından önce aktive olması pankreasın kendisini sindirmesine (otodijesyon) ve pankreatitin başlamasına neden olabilir. Pankreası otodijesyondan koruyan birçok mekanizma mevcuttur. Birçok sindirim enzimi salgı granüllerinde inaktif veya öncü zimojen halinde depolanır. Normal koşullarda, zimojenler bağırsağa girdikten sonra aktive olurlar. İnce bağırsak kaynaklı bir enzim olan enterokinaz, tripsinojeni tripsine dönüştürür ve bu enzim diğer tüm zimojenlerin aktif hale dönüşümünü başlatır. Diğer koruyucu mekanizmalar; salgı granüllerinin protein geçirgen olmaması, salgı granüllerinin içerisinde tripsin inhibitörü bulunması, salgı granüllerinin kümelenmiş halde olması ve gerekenden önce aktifleşen enzimlerin diğer enzimler tarafından yıkılabilmesi olarak bilinmektedir (23).

II. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, sıklıkla peripankreatik dokuları ve bazen de uzak organ sistemlerini etkileyen akut enflamatuvar bir süreçtir. Hastalık şiddeti, pankreası etkileyen hafif form ile multisistemik organ yetmezliği ve ölüme neden olabilen ağır form arasında geniş ölçüde değişkenlik gösterir (24).

II.A. Epidemiyoloji

Populasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda akut pankreatitin insidansı geniş aralıklarda bildirilmektedir (25). Coğrafi bölgelere göre yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında; hastalık insidansı Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde artış göstermekte, Asya ülkelerinde ise stabil seyretmektedir (26). Hastalığın genel popülasyonda bildirilen yıllık insidansı 100.000 de 34 tür ve artış göstermektedir. Yıllık mortalite ise 1.16/100.000 olarak bildirilmiştir (3).

Akut pankreatitin sıklığı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Daha erken yaşlarda kadın-erkek oranı benzer düzeylerde görülürken, ileri yaşlarda erkek cinsiyet aleyhinde artan bir sıklık izlenir. Son 3 dekada, pankreatit sıklığında ciddi artış olduğu rapor edilmiştir (27).

Hastalık, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kişi başına hospitalizasyon maliyetlerinin 30.000 doların üzerinde olduğu bildirilmektedir. Hospitalizasyon oranları yıllar içerisinde artış göstermesine karşın, yatış süresi ve hastalığa bağlı mortalite oranları azalma eğilimindedir (28).

II.B. Etiyoloji

Akut pankreatitin etiyojisine bakıldığında, safra taşları ve alkol tüketiminin başı çektiği görülür. Hipertrigliseridemi, ERCP, otoimmün hastalıklar, bazı ilaçlar, predispozan genetik faktörler, enfeksiyonlar ve abdominal travma, bilinen diğer pankreatit nedenleridir (29).

Safra taşı ve alkol kullanımının her ikisi de tek başına altta yatan faktörlerin %30-50 sini oluşturur. Safra taşı, popülasyonun yaklaşık %20 sinde mevcuttur ve bu kişilerin %80 i asemptomatiktir. Asemptomatik safra taşı olan bireylerin %80'inin nihayetinde akut pankreatit geçirdiği görülmüştür

(30). Safra taşları, duodenal papilla düzeyinde impakte olduklarında pankreatik kanalda akışa engel olarak pankreatik basıncı artırır ve asiner hücre hasarını başlatarak hastalığın tetiğini çekmiş olur (31).

Bir yüzyılı aşkın süredir alkolün pankreatit etiyolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Ölçüsüz alkol kullanımı akut pankreatite neden olabilmekte ve kronik pankreatit yatkinliğini arttırmaktadır (31). Bireysel farklılıkların dikkate alınması gerektiği belirtilerek, günlük 50-80 gr veya 4-7 içecek şeklinde alkol kullanımının hastalık açısından etkili olduğu varsayılmıştır.

Alkol tüketimi ve pankreatit arasında epidemiyolojik olarak belirgin bir ilişki olsa da; alkoliklerin az bir kısmı pankreatiti deneyimler. Bu durum, tek başına alkol kullanımının doğrudan hastalığa neden olmaktan ziyade, pankreası hassaslaştırdığı ve lipidden zengin diyet, sigara kullanımı gibi yardımcı faktörlerin varlığında hastalığa neden olduğunu düşündürmüştür (31). Alkol, organizmadan başlıca Aldehit Dehidrogenaz (ALDH), Alkol Dehidrogenaz (ADH), Sitokrom P450 (CYP2E1) ve katalaz gibi çeşitli mekanizmalar ile elimine edilmektedir. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonların; alkol tüketimi, alkol kullanımı ve bağımlılığı üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Gelişimsel ilişkiye dayanarak pankreas, alkolü tıpkı karaciğer gibi metabolize edebilmektedir ve hem oksidatif hem de non-oksidatif yollar pankreasta da etkindir. Etanol metabolitleri, glanda zararlıdır ve hücre içi kalsiyum düzeyleri, endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal zar geçirgenliğinde artış, karşılanmamış otofaji, lizozomal ve pankreatik enzimlerinin aktivasyonu gibi mekanizmalar üzerinden hastalığı tetikleyebilir (32).

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi sonrası pankreatit (PEP) sıklığı %3.5 ile %9.7 arasında değişkenlik göstermektedir (33). PEP için risk faktörleri; hasta ilişkili, prosedür ilişkili ve operatör ilişkilidir. Hasta ilişkili faktörler; daha önce PEP gelişmiş olması, kadın cinsiyet, Oddi sfinkteri disfonksiyonu, genç yaş olarak belirtilmiştir. Prosedür ilişkili faktörler; zor kanülasyon (10 dakikadan uzun süren), tekrarlayan pankreatik kanal kanülasyonu, pankreatik enjeksiyon, pankreatik sfinkterotomi, endoskopik

papil balon dilatasyonu olarak belirtilirken, operatör ilişkili faktörler; volüm ve tecrübe olarak bildirilmiştir (34).

Papilla Vateri' nin zor kanülasyonu ödem, sfinkter spazmı ve pankreatik kanal obstruksiyonuna yol açabileceği, kontrast maddenin osmolaritesi, pH'ı ve içeriğinin kimyasal ve hidrostatik hasara yol açıyor olabileceği PEP patofizyolojisi için bildirilmiş mekanizmalardır (35). Benzer şekilde, kontrast maddenin artan basınçla verilmesinin de sindirim enzimlerini aktive ederek otodijesyonu ve lokal enflamasyonu başlatabileceği belirtilmiştir (36).

İlaç tarafından indüklenen pankreatit tanısı %0.1-2 düzeyinde bildirilmiştir ve nadirdir. Ancak yaşlanmakta olan toplumda polifarmasi kavramı göz önüne alındığında artması beklenmektedir. Mekanizma büyük ölçüde ilaca spesifik olmakla birlikte, sfinkter spazmı, sitotoksik ve metabolik etkiler, hipersensitivite reaksiyonu, lokalize anjioödem veya arteriolar tromboz başlıca mekanizmalardır. Akut pankreatit ile ilişkili olduğu bilinen ve sık reçete edilen ilaçlardan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri lokalize anjioödem ile, statinler direkt etki ve akümülayon toksisitesi üzerinden, oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri, özellikle östrojen, hipertrigliseridemi ve arteriolar tromboz ile hastalığı tetkiler (37).

II. C. Patogenez

Akut pankreatit patobiyolojisinin altında yatan major süreç enflamasyon, ödem, pankreatik doku nekrozu ve ekstrapankreatik organ hasarıdır. Vakaların büyük çoğunluğundan safra taşı ve alkol kullanımı sorumlu olsa da, tam olarak hangi mekanizmanın akut pankreatiti başlattığı bilinmemektedir. Ek olarak, hastalığın hızlı seyri ve pankreatit sırasında pankreas dokusunun muayene için göreceli olarak erişilememesi nedeniyle, bu patobiyolojik süreçlerin altında yatan mekanizmaların araştırılması güçtür. Bu gerçek, araştırmacıları akut pankreatitin patobiyolojik sürecinin moleküler adımlarını izleyebilmek adına hayvan deneylerine yöneltmiştir (24).

Sekretogog ile indüklenen hayvan akut pankreatit modellerinin keşfi ile hastalığın erken dönemine ait patofizyoloji daha iyi anlaşılmıştır ve dört

farklı faz ile tanımlanabilir: 1. Hücresel hasarın başlangıcı, 2. Lokal enflamasyon, 3. Sistemik enflamasyon, 4. Nekrotik pankreasın enfekte olması (38).

II.C.a. Birinci Faz: Hücresel Hasarın Başlaması

Normal koşullarda, sindirim enzimleri asiner hücrelerde inaktif proenzim (zimojen) halinde sentezlenir ve salgılanır. Aktivasyonları duodenum lümeninde fırçamsı kenar epitelindeki enterokinazın tripsinojeni aktive etmesi ile başlar. Zimojenlerin asiner hücrelerde aktive olmasına neden olan mekanizma komplekstir ve halen tümüyle anlaşılamamıştır. Ancak güncel çalışmalar apikal enzim aktivasyonu, pH düşüşü, hidrolazlar ve sitoskeletal bozulmanın prematür tripsinojen aktivasyonunda etkili olduğunu önermektedir. Bu mekanizmada potansiyel anahtar noktalar kalsiyum, Katepsin B ve erken NF- κ B aktivasyonudur (38).

Hücresel temelde, sitozolik kalsiyumun anormal yükselmesinin, asiner hücrelerde enzim aktivasyonunu provake ederek akut pankreatiti tetiklediği gösterilmiştir (39).

Katepsin B, tripsinojenden aktivasyon peptidini ayırarak onu aktif haline çevirebilen bir lizozomal hidrolazdır. Yapılan çalışmalarda katepsin B ile tripsinojenin intrasellüler alanda bir arada bulunmasının belirli koşullarda komşu lizozomları aktive ettiği gösterilmiştir (40).

NF- κ B, akut pankreatitin başlangıcında, sayısız sitokin ve enflamatuar mediyatörün üretilmesini başlatabilen transkripsiyon faktörüdür (41).

II.C.b. İkinci Faz: Lokal Enflamasyon

Lokal enflamasyon fazı, çeşitli sitokinler üzerinden enflamatuar hücrelerin (nötrofil, makrofaj ve lenfositler) aktivasyonu ve pankreasta sekestre olmaları ile karakterizedir. Lokal doku hasarına yanıt olarak NF- κ B, TNF- α , interlökin-1, IL-6, IL-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınır. Bu faz, antiinflamatuvar yanıtın da devreye girmesi ile daha komplike hale gelir. Hastalık şiddetinin bu fazda meydana gelen hadiseler ile belirlendiği görülmektedir (38).

II.C.c. Üçüncü Faz: Sistemik Enflamasyon

Bu faz, sistemik kemokinlerin uzak organlardaki artışının etkilerini yansıtır. Çoklu organ disfonksiyonuna yol açan bu sistemik enflamatuvar cevap sendromu şeklindeki klinik tablo halen önemli bir mortalite nedenidir ve serum sitokin düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Lokal enflamasyon fazındaki sitokinlere ek olarak proteinaz tarafından aktiflenen reseptör-2 (PAR-2), monosit kemoatraktan sitokin (MCP-1), granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj migrasyon inhibitörü (MIF), nitrik oksit (NO) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) gelişimine katkı sağlarlar (42).

Akciğer hasarı, akut pankreatitte en yaygın görülen sistemik etkidir ve erken ölümlerin ana sebeplerinden biridir. Akciğer hasarı gelişmesinde başlıca önemli sitokinlerin TNF- α , IL-17A, IL-6, IL1- β ve HMGB1 olduğu bilinmektedir. Burada görülen patolojik değişiklikler vasküler endotelial permeabilite artışı, lökosit agregasyonu ve bol miktarda ICAM-1 ekspresyonu ile yakından ilişkilidir. Enflamatuvar hücre ve mediatörlerin akciğerdeki akümüülasyonu kan-hava bariyerini bozar. AP ilişkili akciğer hasarının moleküler mekanizması; enflamatuvar yanıtın sistemik hale gelmesi, oksidatif stres hasarı ve endokrin bozukluklar ile özetlenebilir (43).

Kardiyak sistem, pankreatik enflamasyona hassas hedef organlardan biridir. AP ilişkili kardiyak hasarın günümüzde tekdüze veya spesifik bir mekanizması açıklanmamıştır. Buradaki kardiyak hasar, yetersiz kontraktıl fonksiyon, azalmış ejeksiyon fraksiyonu, volüm yüküne karşı zayıf kontraksiyon, düşük pik sistolik basınç şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hafif akut pankreatitlerde gelişen miyokard hasarı genellikle geçici ve kendiliğinden iyileşebilir vasıfta iken, ağır akut pankreatitte ciddi miyokard hasarı ve disfonksiyonu görülebilmektedir. AP ilişkili kardiyak hasarın patofizyolojisi son derece komplekstir ve birçok faktör tarafından başlatılan enflamatuvar sürecin bir sonucudur (44).

Akut pankreatit ilişkili böbrek hasarı, sistemik dolaşıma salınan aktif enzimler ve proteazların neden olduğu endotelial hasar ve buna bağlı

vasküler boşluğa sıvı ekstrevasyonu, hipovolemi, hipotansiyon, artmış abdominal basınç, böbrek vasküler sisteminde şiddetli vazokonstriksiyon, hiperkoagülabilité ve glomerüllerdeki fibrin depozitleri üzerinden gelişmektedir. Hastalığın ilk 24 saatinde gelişen böbrek hasarı hipovolemi, hemodinamik değışiklikler ve renal vasküler tonusu etkileyen mediyatörler ile ilişkili iken, geç dönemde gelişen böbrek yetmezliği enflamasyonun dolaşımdaki mediyatörlerine atfedilmektedir (45).

II.C.d. Dördüncü Faz: Nekrotik Pankreasın Enfekte Olması

Pankreatik nekroz, AP sürecinde gelişebilen en önemli lokal komplikasyondur ve hastalık prognozu açısından çok önemli bir faktördür. Pankreatik nekroz hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonlar, sepsis ve MODS açısından belirleyici faktördür. Enfekte pankreatik nekrozun mortalitesi, steril nekrozun yaklaşık iki katıdır. Pankreatik ve/veya peripankreatik nekrozun enfeksiyonu, hastalığın ilk iki haftasında gelişebilir. Ancak daha sıklıkla 3./4. haftada görülen latent veya subklinik formdadır. Kesin mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte; hematojen, duodenal reflü zemininde, enfekte safra reflüsü zemininde, direkt transperitoneal yayılım ve intestinal lenfatikler üzerinden translokasyon olmak üzere beş olası yol açıklanmıştır (38).

II.D. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri

AP, epigastrik veya yaygın karın ağrısı (%80-95), bulantı ve kusma (%40-80), abdominal distansiyon, defans, ateş, nefes darlığı, takipne, irritabilite, bilinç bozukluğu, ileus ve oligüri gibi bulgular ile prezente olur (46).

Tanı için belirtilen 3 kriterin 2 si karşılanmalıdır: 1. Pankreatit ile tutarlı karın ağrısı 2. Serum amilaz veya lipazının üst sınırın 3 katı ve üzerinde olması 3. Kesitsel görüntülemelerde (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) pankreatit ile uyumlu bulguların olması (47).

AP, interstisyel ödematöz pankreatit ve akut nekrotizan pankreatit olarak kabaca iki klinik gruba ayrılabilir. Hastaların büyük bir kısmında pankreas diffüz veya lokalize olarak enflamatuvar ödem ile genişler. Bu

olgularda kontrastlı tomografide pankreas görece homojen bir kontrast tutulumu sergiler ve peripankreatik yağ dokusunda enflamatuvar değişiklikler izlenir. İnterstisyel ödematöz pankreatitte klinik semptomlar sıklıkla bir hafta içerisinde geriler ve pankreatit olgularının yaklaşık %85 ini oluşturur (48).

Olguların %5-10 unda pankreatik parankimde veya peripankreatik dokularda nekroz gelişir. Pankreatik perfüzyon eksikliği ve peripankreatik nekroz bulgularının gelişmesi birkaç gün içerisinde ortaya çıkar. İlk birkaç gün içerisinde perfüzyon paterni yamalı görünümde olabilir. Bir haftanın sonunda elde edilen görüntülerde görülen kontrastlanmamış pankreas alanları nekroz olarak değerlendirilmelidir.

Nekrotizan pankreatit, interstisyel ödematöz pankreatite göre belirgin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ancak nekroz gelişmiş olması, tek başına mortalite açısından ciddi bir fark yaratmaz. Nekrotizan pankreatitlerde, organ yetmezliği gelişmediğinde mortalite oranı oldukça düşüktür. Tek organ yetmezliği olan vakalarda mortalite %10 un altında iken, çoklu organ yetmezliği gelişen olgularda mortalite %35-50 düzeyindedir. Bununla birlikte organ yetmezliği nekrotizan pankreatitli olgularda, interstisyel pankreatitli olgulara göre belirgin daha yüksektir (%50 ye karşı %5) (24).

AP, hafif ve kendini sınırlayan hastalıktan, lokal ve sistemik komplikasyonlar ile birlikte ciddi ölüm riski içerebilen bir klinik spektrum içerir. Hastalığa bağlı mortalite bimodal dağılım izler. Erken dönemdeki ölümler şiddetli ve geri dönüşümsüz multiorgan yetmezliği, geç dönemdeki mortalite ise sepsis ve buna bağlı organ yetmezliği ile ilişkilidir (6).

II.E. Akut Pankreatitte Sınıflama ve Skorlama Sistemleri

Bir yüzyıldan fazla süre boyunca, akut pankreatit şiddeti “hafif” ve “şiddetli” olarak sınıflandırılmıştır. Ancak bu ikili derecelendirmenin yetersizliği “şiddetli” olarak sınıflanan subgrubun kendi içerisinde sonuçlar açısından ciddi değişkenlik göstermesi ile birlikte belirgin hale gelmiştir. Dolayısı ile farklı sonuçlanan bu olguları daha net ayırabilmek için daha iyi klasifikasyon sistemlerine olan ihtiyaç belirgin hale gelmiştir.

II.E.a. Revize Atlanta Klasifikasyonu

1992 yılında orijinal Atlanta kriterleri ile; AP tiplerini, hastalık şiddetini ve komplikasyonlarını tüm klinisyenler ve araştırmacılar tarafından kullanılabilecek konsensus bazlı bir sistem oluşturma amaçlanmıştır (49). Orijinal Atlanta klasifikasyonunun oluşturulmasının ardından, hastalığın daha iyi anlaşılması, görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ve terminolojinin yanlış kullanımı gibi nedenler pankreas topluluğunu bir revizyon ihtiyacına yöneltmiştir. Bu doğrultuda orijinal klasifikasyonun yayınlanmasından 20 yıl sonra, 2012 yılında Revize Atlanta klasifikasyonu oluşturulmuştur. Bu revizyon ile sistemin evrensel kullanım olanağı geliştirilmiştir. Tanı kriterleri belirlenmiş, morfolojik tiplerin ayrımı yapılmış, hastalık seyri farklı aşamalar ile ayrılmış, hastalık şiddeti kategorize edilmiş ve görüntüleme bazlı lokal retroperitoneal komplikasyonların terminolojisi (Tablo-1) netleştirilmiştir (50).

Tablo-1: Revize Atlanta klasifikasyonu, terminoloji ve tanımlamalar

Revize Atlanta Kriterleri Terminolojisi	
Terim	Tanımlama
Hastalık başlangıcı	Karın ağrısının başlangıcı
Erken faz	Başlangıçtan sonraki 1 haftalık süre
Geç faz	1 haftadan sonraki süre
Akut komplikasyon	Başlangıçtan itibaren ilk 4 haftalık süreçte gelişir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu (APFC) ve akut nekrotik koleksiyon (ANC)
Geç komplikasyon	İlk 4 haftadan sonra gelişir. Pankreatik psödokist ve duvarla çevrili "walled-off" nekroz (WON)
Hafif AP	Organ yetmezliği yok, genellikle kısa süreli ve kendi kendine geçen
Orta şiddette AP	Geçici (48 saatten kısa süren) organ yetmezliği ve/veya lokal komplikasyonlar
Şiddetli AP	Persiste eden (48 saatten uzun süren) organ yetmezliği, sıklıkla lokal ve sistemik komplikasyonları içerir.
İnterstisyel ödematöz pankreatit	Pankreasın düffüz enflamasyonu ve genişlemesi ile karakterize pankreatit tipi. Kontrastlı BT de homojen kontrastlanan pankreas parankimi ve peripankreatik yağ dokusunda enflamatuar değişiklikler. Düşük mortalite, genellikle hafif ve kendini sınırlayıcı
Nekrotizan pankreatit	Kontrastlı BT de pankreatik ve/veya peripankreatik kontrastlanmayan/minimal kontrastlanan hipodens alanlar. Daha yüksek mortalite oranı ve hastalık şiddeti.
Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu	İnterstisyel ödematöz pankreatitin akut komplikasyonu. Nekroz ve belirgin duvar olmaksızın gelişmiş homojen sıvı koleksiyonu.

Akut nekrotik koleksiyon	Nekrotizan pankreatitin akut komplikasyonu. Belirgin duvar olmaksızın gelişmiş sıvı ve nekroz içeriği olan koleksiyon.
Pankreatik psödokist	Interstisyel ödematöz pankreatitin geç komplikasyonu. Duvar formasyonu oluşmuş, enkapsüle, nekroz içermeyen homojen koleksiyon.
Duvarlı nekroz “Walled-off”	Nekrotizan pankreatitin geç komplikasyonu. Nekrotik pankreas parankimi ve/veya retroperitoneal yağ dokusu ve sıvı içeren enkapsüle koleksiyon.

Revize Atlanta klasifikasyonu ile ortaya koyulan muhtemelen en etkili değişiklik, üç katmanlı hastalık şiddeti sınıflamasıdır. Bu güncellenmiş hastalık şiddeti derecelendirmesi ve bunun kanıta dayalı organ yetmezliği skorumları ile temellendirilmiş olması, nesnel ve tutarlı bir sistemin kullanımını sağlamıştır.

II.E.b. APACHE II Skorum Sistemi

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu Değerlendirmesi (APACHE II) skor sistemi, aslında yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. 12 farklı fizyolojik parametreye ek olarak hastanın yaşı ve kronik hastalık öyküsü üzerinden hesaplanan bir puan sistemidir (Tablo-2).

Tablo-2: APACHE II Skorum Sistemi

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK DEĞERLER				DÜŞÜK DEĞERLER				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
ISI (Rektal) (°C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
ORT.ARTER BASINCI (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
KALP ATIM SAYISI (vuru / dk)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
SOLUNUM HIZI (SS / dk)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon: A-aDO ₂ veya PaO ₂ a- FiO ₂ 0,5 A-aDO ₂ (mmHg) b- FiO ₂ < 0,5 PaO ₂ (mmHg)	≥ 500	350-499	200-349		<200 >70	61-70	7.25-7.32	55-60 7.15-7.24	<55 <7.15
ARTERİYEL pH	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		120-129	111-119	≤ 110
SERUM SODYUM (mMol / L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
SERUM POTASYUM (mMol / L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		<0.6		
SERUM KREATİNİN (%mg / dl)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		20-29.9		<20
HEMATOKRİT (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		1-2.9		<1
LÖKOSİT (mm ³ X1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9				
NÖROLOJİK PUAN	15 - GCS								
(A)- TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS) (12 Verinin toplamı)									
(B)- YAŞ PUANLARI: 44 - 0 45-54 - 2 55-64 - 3 65-74 - 5 75 - 6	(C)- KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immün supresyon öyküsü varsa*; a- Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan, b- Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir.							APACHE II SKORU A()+B()+C()=	

Özellikle şiddetli pankreatitlerde prediktif değeri birçok çalışmada incelenmiştir. APACHE II sisteminin birçok parametre içermesi nedeniyle olan kompleks yapısının kullanım zorluğunu beraberinde getirdiği sıkça belirtilmektedir. Ayrıca RAC ve DBC sistemlerinde olduğu gibi akut pankreatit özelinde nedensellik ve sonuçsallık ilişkisi olan parametreleri içermemektedir (51).

II.E.c. Ranson Skorlama Sistemi

AP şiddet skorlarının en eskilerinden biridir. Ranson kriterleri 11 parametreden oluşur. Bunların 5 tanesi hastanın başvurusu sırasında, diğer 6 tanesi ise 48. Saatte değerlendirilir (Tablo-3). Skorlama sistemi daha sonra biliyer pankreatitler için modifiye edilmiştir ve modifiye sistemde 10 parametre bulunur.

Tablo-3: Ranson Kriterleri

0. Saat	
Yaş	>55
Beyaz Küre	>16,000/mm ³
Kan glukoz düzeyi	>200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Laktat Dehidrogenaz (LDH)	>350 U/L
Aspartat aminotransferaz (AST)	>250 U/L

48. Saat	
Hematokrit	≥ %10 düşüş
Kan Üre Azotu	≥5 mg/dL (1.8 mmol/L) artış
Serum Kalsiyumu	<8 mg/dL (2 mmol/L)
pO2	<60 mmHg
Baz açığı	>4 mEq/L
Sıvı sekestrasyonu	>6000 mL

Skor yükseldikçe, mortalite oranı da artmaktadır. Ranson skoru 3 ve üzerinde hesaplanan vakalarda mortalite oranının belirgin arttığı bildirilmiştir. Skor<3 olduğunda mortalite oranı %0-3 düzeyinde iken; skor≥3 olduğunda mortalitenin %11-15 düzeylerine çıktığı belirtilmiştir (51).

II.E.d. BISAP Skorlama Sistemi

2008 yılında yayınlanan bu mortalite temelli prognostik skorlama sistemi, halihazırda kullanımda olan sistemlerin limitasyonlarını aşabilme arayışı sonucunda oluşturulmuştur. Ranson sisteminde değerlendirilen parametrelerin rutin laboratuvar çalışmalarında her zaman olmaması, APACHE II sisteminin özünde bir yoğun bakım enstürmanı olarak oluşturulmuş olması ve çok fazla parametre içermesi gibi nedenler göz önüne alındığında; BISAP skorlama sisteminin kullanım kolaylığı ile ortaya çıktığı belirtilmiştir. BISAP sisteminde değerlendirilen parametreler, hastanın yatışının ilk 24 saatinde elde edilen bulgulardır (Tablo-4). BISAP skorunun 3 ve üzerinde olduğu vakalarda mortalite oranının belirgin arttığı belirtilmiştir. BISAP sisteminin validasyonu APACHE II skoru üzerinden yapılmıştır (52).

Tablo-4: BISAP Skoru

Parametre	Açıklama
Kan üre azotu	>25 mg/dL (8.92 mmol/L)
Bozulmuş bilinç durumu	Dezoryantasyon, letarji, somnolans, koma veya stupor
≥2 SIRS Kriteri	- Vücut ısı >38°C (100.4°F) veya <36°C (96.8°F) - Kalp hızı >90 - Solunum hızı >20 PaCO ₂ <32 mm Hg - Beyaz küre >12,000/mm ³ , <4,000/mm ³ , veya >10% band formu
Yaş	>60
Plevral efüzyon	Var/yok

II.E.e. Modifiye Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (mCTSI)

CTSI, 1994 yılında Balthazar tarafından geliştirilmiş ve pankreatit şiddetini hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflayan bir sistemdir. İndeks, pankreatik enflamasyon ve nekrozun varlığı ve derecesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Pankreatik nekrozun varlığı ve derecesinin değerlendirilmesiyle birlikte sıvı koleksiyonlarının varlığı ve yokluğu için 10 puanlık bir skala oluşturulmuştur (53). Genel mortalite ve morbiditeyi öngörme konusunda başarılı olsa da, birtakım limitasyonları olduğu fark edilmiştir. Bunlardan ilki, hastalık sürecinde gelişen organ yetmezliği ve ekstrapankreatik komplikasyonlar ile önemli korelasyon gösterememesi, ikincisi ise bilgisayarlı tomografi bulgularını yorumlayan gözlemciler arası fikir birliğinin sınırlı olmasıdır.

CTSI sisteminde pankreatik nekrozun derecesi $<30\%$, $30\%–50\%$ ve $>50\%$ olarak kategorize edilmiştir. Yapılan çalışmalarda $30\%–50\%$ ve $>50\%$ düzeyinde nekroz gelişen hastalar arasında önemli mortalite farkı olmadığı saptanmıştır.

Bu bulgular ışığında, gözlemciler arası fikir birliğinin daha fazla sağlanabileceği, ekstrapankreatik bulguların da dahil edilebileceği ve pankreatik nekrozun derecesinin de güncellendiği yeni bir indeks olarak, parametrelerin skor ağırlıkları da revize edilecek şekilde, 2004 yılında modifiye CTSI sistemi (Tablo-5) ortaya koyulmuştur (54).

Tablo-5: Modifiye BT Şiddet İndeksi

Prognostik belirteç	Puan
Pankreatik enflamasyon Normal Pankreas	0
Peripankreatik yağ dokusunda enflamatuvar değişikliklerle veya olmaksızın gelişen intrinsik pankreatik değişiklikler	2
Pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu ya da peripankreatik yağ nekrozu	4
Pankreatik nekroz $\leq 30\%$ $>30\%$	2 4
Ekstrapankreatik komplikasyonlar (biri yada daha fazlası: plevral efüzyon, vasküler komplikasyonlar, parankimal komplikasyonlar veya gastrointestinal trakt tutulumu)	2

II.F. Laboratuvar Belirteçleri

Akut pankreatitte, prognostik belirteç olarak birçok laboratuvar parametresinin etkinliği çalışılmıştır. Hastalığın patofizyolojisi göz önüne alındığında, özellikle enflamatuvar belirteçler çalışmalarda ön plana çıkmaktadır.

Akut pankreatitte, lokal enflamasyon fazından itibaren yoğunlaşan polimorfonükleer nötrofiller tarafından IL-8 ve IL-1 β salınımı gerçekleşir. IL-1 β , periferik kanda monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve keratinositler tarafından üretilen IL-6'nın potent bir indükleyicisidir. IL-6'nın esas aktivitelerinden biri de karaciğer üzerinden akut faz proteinlerinin sentezini uyarmaktır. Bir akut faz proteini olan C-Reaktif Protein (CRP) de akut pankreatite hepatositlerin sitokinler tarafından uyarılması sonucu üretilir. Serum CRP düzeyindeki artışın şiddeti, doku hasarının yaygınlığı ile bir ölçüde ilişkilidir (55).

Bir diğer biyolojik belirteç ve kalsitonin hormonunun inaktif formu olan prokalsitonin (PCT), hepatositlerde ve tiroid bezinin C hücrelerinde üretilir. Özellikle bakteriyel sepsisin önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Ancak enfeksiyöz olmayan diğer enflamatuvar durumlarda da PCT seviyelerinde yükselme olduğu saptanmıştır. Prokalsitonin de akut pankreatite CRP gibi yükselmektedir. Yapılan çalışmalar, tıpkı akut pankreatite benzeyen travma gibi aseptik sistemik enflamasyon tablosunda prokalsitonin düzeyinin 1. gün itibarıyla yükseldiği, sonrasında hızlıca düştüğü gösterilmiştir. Ancak enfeksiyon ilişkili tablolarda, prokalsitonin düzeylerinin yükselmeye devam ettiği gösterilmiştir. Prokalsitoninin klerensi, sepsis ve septik şokun öngörülmesinde bir belirteç olarak çalışılmıştır. Bu bulgular, pankreatit patogenezinde gelişebilen ve mortalite üzerinde en önemli belirteçlerden biri olan bakteriyel kontaminasyon için de prokalsitoninin önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (56).

Beyaz küre sayısı, rutin hematolojik testlerde çalışılan, mevcut AP skorumla sistemlerinin çoğunda bulunan ve tüm acil departmanlarının rutinde olan bir parametredir. Beyaz küre sayısının komponentleri, nötrofil,

lenfosit ve monositleri içerir. Nötrofiller, akut pankreatitte lokal doku hasarı ve bunun sistemik komplikasyonlarında anahtar role sahiptir (57). Akut pankreatitin özellikle ilk 48 saatinde periferik total lenfosit subgruplarının sayısında azalma kaydedilmektedir. Bu durum, enflamasyonda karşılanmamış hücrel immünite tablosunu ortaya çıkarmaktadır ve akut pankreatitte enfeksiyöz komplikasyonlar ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

Bu bilgiler ışığında günümüzde akut pankreatitte skorelama sistemlerinin yanısıra nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi belirteçlerin de prognostik değeri araştırılmaktadır.

II.G. Akut Pankreatit Tedavisi

Akut pankreatitte başlangıç tedavisi destek tedavidir ve vital parametrelerin yakın monitorizasyonu, sıvı dengesi, ağrı kontrolü, beslenme tedavinin temel bileşenleridir. Tedavi; cerrah, gastroenterolog, girişimsel radyolog ve diyetisyenden oluşan multidisipliner ekipler ile yönetilmelidir (59).

II.G.a. Sıvı Resüsitasyonu ve Ağrı Yönetimi

AP de sistemik enflamasyon yanıtı tipik olarak sıvının üçüncü boşluğa kaymasına, bu yolla hipovolemi, hipoperfüzyon, organ yetmezliği ve nihayetinde ölüme neden olur. Sıvı eksikliğini yerine koymak, intravasküler volümü sağlamak ve organ perfüzyonunu veya mikroperfüzyonu artırmak temel noktadır. Erken safhada vital parametrelerin yakın takibi ile optimal sıvı tedavisi daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Ancak kontrolsüz sıvı replasmanı zararlı hatta ölümcül olabilmektedir. Optimal sıvı infüzyonu hızı konusundaki kanıtlar yetersiz olmakla birlikte güncel kılavuzlar 120/dk altında kalp hızı, 65-85 mmHg arasında ortalama arteriyel basınç ve 0.5-1.0 mL/kg/saat idrar çıkışı hedeflenerek 5-10 mL/kg/saat düzeyinde sıvı resüsitasyonunu önermektedir. Sistemik enflamatuvar cevap sendromunun daha az geliştiği ve daha düşük CRP düzeyleri ile seyrettiği yönünde bulgular

olması nedeni ile Ringer laktat solusyonunun birinci seçenek olması gerektiği vurgulanmaktadır (47).

Şiddetli karın ağrısı semptomlar arasında en baskın olanıdır ve yeterli analjezik uygulanmasını gerektirmektedir. Belirli bir analjezik etkinlik ve güvenlik açısından diğerine üstün değildir ancak opioid uygulanması, yardımcı analjezik gereksinimini azaltmaktadır. Epidural analjezi ile ilgili pozitif görüş bildiren çalışmalar mevcut olsa da, rutin kullanımı için yeterli kanıt henüz oluşmamıştır.

II.G.b. Beslenme

Optimal nutrisyonel destek, bağırsağın bariyer fonksiyonunu sürdürür, bakteriyel translokasyonu inhibe eder ve sistemik enflamatuvar yanıtı azaltır. Erken enteral tüp ile beslenme desteğinin, oral beslenme karşısında enfeksiyon ve mortalite açısından avantaj sağlamadığı belirtilmiştir. Rutin parenteral nutrisyon önerilmemektedir.

II.G.c. Enfeksiyöz Komplikasyonların Önlenmesi

AP de pnömoni ve bakteriyemi gibi erken enfeksiyöz tablolar, pankreatik veya peripankreatik nekrozun sekonder enfeksiyonu kadar sepsis ile sonuçlanabilir ve klinik sonuçlar üzerinde belirgin olumsuz etkisi vardır.

Nekrozun sekonder enfeksiyonunun intestinal lümendeki mikroorganizmaların bakteriyel translokasyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır. Ancak buna rağmen profilaktik antibiyotik kullanımının sekonder enfeksiyon riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Dahası, profilaktik antibiyotik uygulanması çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların gelişimi ve fungal enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısı ile antibiyotikler, yalnızca kanıtlanmış veya klinik olarak şüphelenilen sekonder enfeksiyonun tedavisinde önerilmektedir. Probiyotiklerin kullanımı güncel kılavuzlarda önerilmemektedir.

II.G.d. İnterstisyel Ödematöz Pankreatitte Lokal Komplikasyonların Yönetimi

Genel olarak, akut peripankreatik sıvı koleksiyonları hastalık başlangıcından sonraki birkaç hafta içerisinde spontan olarak geriler ve girişim gerektirmez. Pankreatik psödokist gelişimi, pankreatit sonrası nadir olarak görülmektedir. Pankreatik psödokiste yönelik girişim kararı, mide çıkış yolu obstruksiyonu veya ağrı gibi semptomların varlığına göre belirlenir. Hangi boyuttaki psödokistlerin girişim gerektirdiği konusunda güncel kılavuzlarda bir öneri olmamakla birlikte, 6 cm nin üzerindeki psödokistler genellikle semptomlara neden olmaktadır. Psödokistlerin drenajı, komplikasyon riskini azaltmak için genellikle koleksiyon enkapsüle olduktan sonra, hastalık başlangıcından asgari 4-6 hafta sonrasında tercih edilir. Endoskopik olarak ulaşılabilen psödokistlerde endoskopik translüminal drenaj tercih edilmektedir.

II.G.e. Nekrotizan Pankreatitte Lokal Komplikasyonların Yönetimi

Boyutu ve uzanımından bağımsız olarak, pankreatik veya peripankreatik nekroz gelişen vakaların büyük çoğunluğu konservatif tedavi ile yönetilebilmektedir. Pankreatik nekrozun drenajı iyatrojenik enfeksiyona neden olarak ek girişimlere ve bunlara bağlı komplikasyonlara davetiye çıkarabilir. Ağrı, mide çıkış yolu obstruksiyonu, sarılık ve 4-8 haftalık süreye rağmen iyileşme sağlanamayan vakalar gibi persistan semptomları olan hasta grubunda girişim düşünülmelidir. Zamanla gerileyen koleksiyonlarda erken girişim gerekli olmayabilir.

Ancak bu vakaların aksine, enfekte pankreatik nekroz hemen daima girşimsel müdahale gerektirir. Hastaların yaklaşık yarısında sekonder enfeksiyon BT de gaz konfigürasyonu ile ortaya çıkar. Diğer yarısında enfeksiyonun klinik bulguları sekonder enfeksiyon tanısı için yeterlidir. Enfekte nekroz gelişen hasta grubunda ilk tedavi geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması olmalıdır. Güncel kılavuzlar, eğer mümkünse kateter drenajın walled-off nekroz safhası gelişene kadar birkaç hafta ertelenmesini önermektedir.

Son yıllarda, enfekte nekroz için geleneksel açık cerrahi tekniği yerini neredeyse tamamen minimal invaziv prosedürlere bırakmıştır. Perkütan kateter drenajı veya endoskopik transluminal drenajı takip eden minimal invaziv nekrozektomi şeklindeki basamak tedavisi (step-up) güncel standart tedavi olarak önerilmektedir.

II.G.f. Akut Pankreatitte Rekürrensin Önlenmesi

Akut pankreatit geçiren hastaların yaklaşık %20 si rekürren atak sorunu ile yüzleşmektedir. Hafif biliyer pankreatit sonrası, aynı yatışta kolesistektomi hastalık rekürrensini önlemek adına önerilmektedir. Nekrotizan biliyer pankreatitlerde kolesistektominin zamanlaması ile ilgili kanıtlar günümüzde yetersizdir. Nekrotik koleksiyonların gerilemesinin ardından gecikmiş kolesistektomi önerilmektedir. Koleksiyonların sebat ettiği olgularda, koleksiyon lokalizasyonu da dikkate alınarak 6 hafta sonra kolesistektomi yapılabilir. ERCP ve sfinkterotomi biliyer pankreatit rekürrens riskini azaltsa da ortadan kaldırmaz. Bu nedenle kolesistektomi önerilmektedir. Rekürrent idiopatik akut pankreatit atakları gelişen hastalarda genetik danışmanlık mutlaka değerlendirilmelidir.

Çalışmada, skrolama sistemlerinin ve enflamatuar belirteçlerin hastalık şiddeti, lokal komplikasyonlar, pankreatik nekroz ve mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Verilerin Toplanması ve İşlenmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 17 Ocak 2023 tarih, 2023-2/11 nolu karar ile onay alınmıştır. Çalışma; 2018 Ocak ve 2022 Aralık dönemi arasında bir üçüncü basamak merkez olan Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi acil servis ve polikliniklerine başvuran ve akut pankreatit tanısı ile yatırılan hastalarda bazı skorelama sistemleri ve enflamatuvar belirteçlerin hastalık şiddetini ve komplikasyonları öngörmedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanan retrospektif bir çalışmadır.

Akut pankreatit tanısı, Revize Atlanta Klasifikasyonu'nda belirtilen üç kriterin en az ikisinin sağlanması halinde koyulmuştur: 1. Epigastrik bölgede belirgin olan ve sırta vuran karın ağrısı, 2. Serum amilaz/ lipaz düzeyinin normalin üst sınırından en az 3 kat yüksek olması, 3. Görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans) ile pankreatik enflamasyon bulgularının saptanması.

Hastaların demografik verileri, başvuru sırasında kaydedilen vital parametreleri, laboratuvar değerleri, görüntüleme sonuçları, servis, yoğun bakım ve toplam yatış süreleri, yatış sürecinde yapılan girişimler, morbidite ve mortalite, dijital kayıt arşivinden elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler ile hastaların Ranson, BISAP, APACHE II, mCTSI, Revize Atlanta Klasifikasyonu elde edilmiş, başvuruadaki, yatışın 48. ve 72. saatindeki CRP, prokalsitonin, NLR, LMR, PLR değerleri de kaydedilmiştir. Bazı laboratuvar değerleri ve vital parametrelerin kayıtlarına ulaşamayan hastalarda, skorelama sistemleri hesaplanamamıştır.

Hastalık şiddeti Revize Atlanta Klasifikasyonu'na göre sınıflandırılmış ve skorelama sistemlerinin hafif-orta ve ağır şiddette akut pankreatiti belirlemedeki etkinliği bu sınıflamaya göre incelenmiştir. Organ yetmezliği bulguları Modifiye Marshall skorelama sistemine göre belirlenmiştir. Hastalık şiddetinin belirlenebilmesi için, en az 48 saat yatışı olan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır.

18 yaşın altında olan, aktif hematolojik malignite veya solid tümörü olan, aktif gebeliği olan veya postpartum dönemdeki hastalar, bilinen kronik pankreatit veya görüntülemelerinde kronik pankreatit bulguları olan, son 90

gün içerisinde akut pankreatit atağı geçirmiş olan, verilerine ulaşılamayan veya yetersiz veri saptanan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Bu veriler ışığında, toplamda 357 akut pankreatit olgusu incelenmiştir. Revize Atlanta Klasifikasyonu' na göre hafif, orta, şiddetli akut pankreatit grubu belirlenerek, Ranson, BISAP, APACHE II, mCTSI skorlarının hastalık şiddetini belirlemedeki prediktif değerleri ayrı ayrı incelenmiştir. Hastaların başvuruda, 48. ve 72. saatlerdeki CRP, prokalsitonin, NLR, LMR, PLR değerleri hesaplanarak, bu enflamatuvar değerlerin ve elde edilen skorların mortalite, yatış süresi, lokal komplikasyonlar ve nekroz açısından prediktif değerleri ayrıca incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows 28.0.0.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, United States) ve MedCalc® Statistical Software version 22.009 paket programları kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler normal dağılıma uymamaları nedeniyle medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise n (%) değerler ile verilmiştir. Sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson's ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Ranson, BISAP, APACHE II, mCTSI skora sistemleri ve laboratuvar parametrelerinin çeşitli sonlanım noktalarının belirlemedeki tanısal performanslarının ortaya konulması için ROC analizi yapılmış, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) tahmin edilmiş, Youden J indeksine göre optimal cut-off değerleri belirlenmiştir. Mortalite, lokal komplikasyonlar, nekroz ve hastalık şiddeti için risk faktörlerinin belirlenmesinde, ROC analizi sonucunda anlamlı AUC değeri veren sistem ve belirteçler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 357 akut pankreatit olgusu dahil edilmiştir. Olguların 164 (%45.9) ü erkek, 193 (%54.1) ü kadın idi. Median yaş 58 (19-91) olarak bulundu. 163 (%45.7) hastanın herhangi bir komorbiditesi yoktu. 194 (%54.3) hastada en az bir veya daha fazla komorbidite izlenirken, en sık görülen komorbiditeler 139 (%39.2) hastada hipertansiyon, 74 (%20.8) hastada diyabetes mellitus ve 74 (%20.8) hastada koroner arter hastalığı olarak bulundu.

Pankreatit etiyolojisi incelendiğinde, hastaların 259'u (%72.5) biliyer, 27'si (%7.6) post-ERCP, 25'i (%7) hiperlipidemi, 12'si (%3.4) alkole ve 34'ü (%9.5) diğer nedenlere bağlıydı.

Pankreatitli olgular, Revize Atlanta kriterleri pankreatit şiddeti sınıflamasına göre olgular kategorize edildiğinde, 273 (%76.5) hastanın hafif pankreatit, 74 (%20.7) hastanın orta şiddette pankreatit ve 10 hastanın (%2.8) şiddetli pankreatit grubunda yer aldığı saptandı. Erkek hastaların %3.1'inde şiddetli pankreatit görülürken kadın cinsiyette bu oran %2.6 idi.

Hastaların 18 (%5) inde yoğun bakım yatışı gerçekleşti. Toplam yatış süresi median 7 (2-140) gün, servis yatış süresi median 7 (0-140) gün ve yoğun bakım yatış süresi median 1 (0-87) gün idi. Şiddetli pankreatitle takip edilen 10 hastanın %70'sinin yoğun bakım ihtiyacı olurken, bu oran orta şiddetli pankreatit hastalarında %13.5 ve hafif pankreatitli hastalarda ise %0.4 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Görüntüleme sonucu bulunan 257 hasta arasındaki 192 (%74,7) olguda akut pankreatitin lokal komplikasyonları saptanmazken, akut peripankreatik sıvı koleksiyonu 32 (%12,5) olgu ile en sık görülen komplikasyon idi. Akut nekrotik koleksiyon bulgusu ise 28 (%10,9) hastada mevcuttu. Lokal komplikasyon gelişen hastaların %89.1'i orta şiddetli pankreatitli hastalardı. Lokal komplikasyon görülme oranı hem şiddetli pankreatit hastalarından(%7.8) hem de hafif pankreatit hastalarından(%3.1) anlamlı fazlaydı (<0.001).

Hastaların toplam 52 (%14,6) sine endoskopik, perkütan veya cerrahi girişim uygulanmıştır. Bunların 23 hastaya radyolojik drenaj, 32 hastaya endoskopik drenaj yapılmıştır. Şiddetli pankreatit hastalarının %40'ında

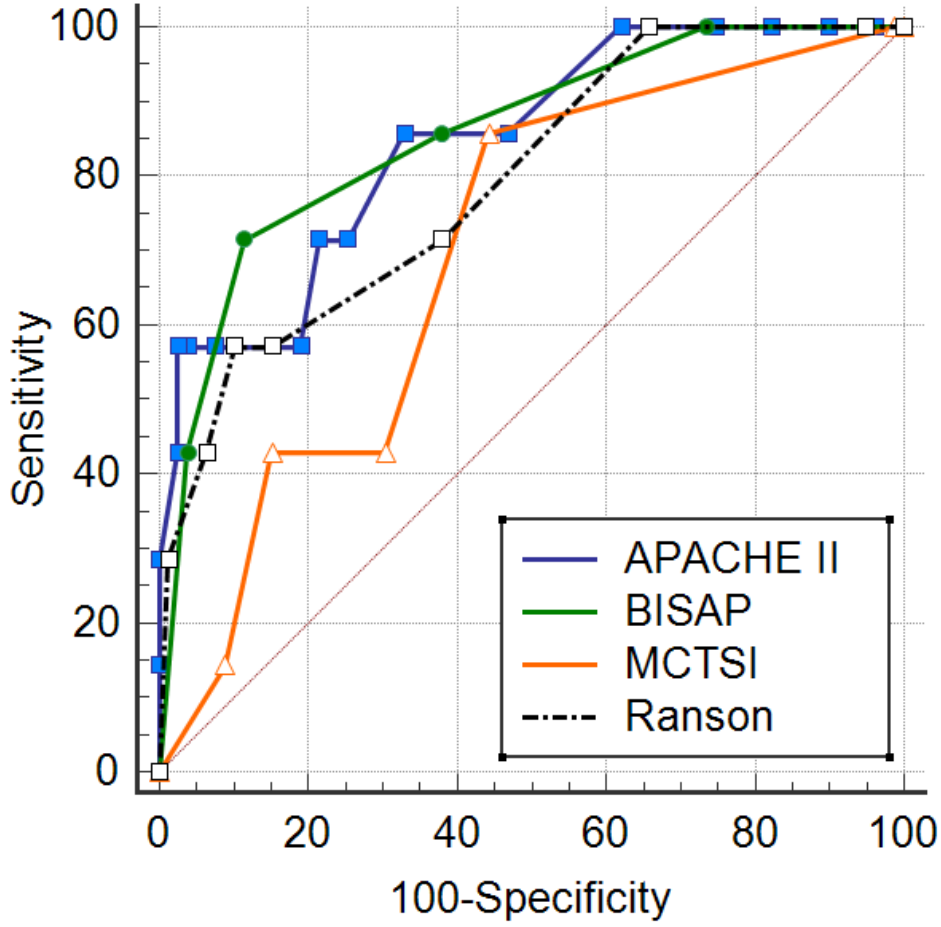
girişim gerekliliği olurken, bu oran orta şiddetli pankreatit hastalarının %29'unu ve hafif AP olgularının ise %9.9'unu oluşturmaktaydı. Şiddetli pankreatit hastaları, orta şiddetli pankreatit hastaları ile benzer girişim gerekliliğine sahipken ($p=0.48$), hafif pankreatit olgularından anlamlı fazlaydı ($p=0.01$).

Hastaların 42'sinde nekroz mevcuttu. Nekroz görülen olguların %69'u orta şiddetli pankreatit hastasıydı. Orta şiddetli pankreatit hastalarında, nekroz görülme oranı hem şiddetli pankreatit hastalarından hem de hafif pankreatitlerden anlamlı fazlaydı ($p<0.001$).

Mortalite 10 hastada görülürken, bu hastaların 7'si şiddetli pankreatit olgularıydı. Şiddetli pankreatit hastalarında mortalite görülme oranı her iki gruptan anlamlı fazlaydı ($p<0.001$).

Şiddet

Tablo-6' da skarlama sistemlerinin cut-off ve AUC değerleri görülmektedir. Skarlama sistemlerinin hafif-orta ile şiddetli pankreatit olgularını ayırt etmedeki performansı incelendiğinde, BISAP skoru için >2 cut-off değeri ve 0.884 ile en yüksek AUC değeri elde edildi ($p<0.0001$). APACHE II skoru için >7 cut-off değeri ve 0.867 AUC değeri elde edilmiştir ($p<0.0001$). Ranson skoru cut-off değeri >4 ve 0.881 AUC değeri elde edildi ($p<0.0001$). mCTSI skoru için cut-off >2 ve AUC değeri 0.795 elde edildi ($p=0.0002$). Bu cut-off değerlerinde en yüksek spesifiteye Ranson skoru sahipken, sensitivitesi en yüksek olan Apache II skoru idi (Şekil-4).



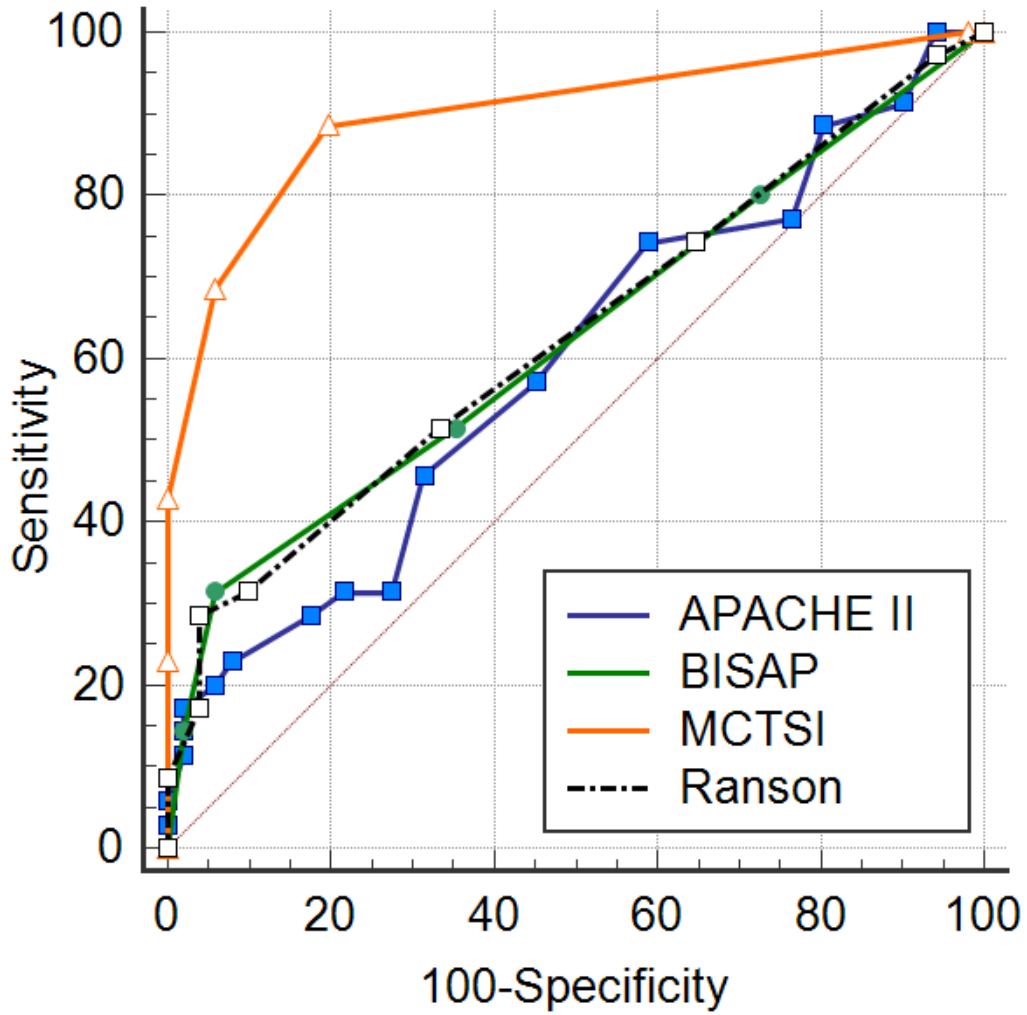
Şekil-4: Skoring sistemlerinin AP şiddeti ile ilgili tanısal performansını gösteren ROC eğrileri

Enflamatuvar belirteçlerin pankreatit şiddetini belirlemedeki AUC ve cut-off değerleri Tablo-7’ de görülmektedir. AP şiddetini ayırt etmede CRP düzeyi 24.saat(AUC 0.610, $p=0.30$), 48.saat (AUC 0.658, $p=0.13$) ve 72. Saatte (AUC 0.608, $p=0.40$) düşük AUC değerlerine sahipti. Prokalsitonin düzeyleri bu açıdan incelendiğinde, 24. saatte düşük AUC değerine sahipti. 48. Saat prokalsitonin değerlerinin >0.92 ng/mL cut-off ve yüksek AUC değeri (0.951) elde edildi ($p<0.0001$). Aynı şekilde prokalsitonin 72. saat cut-off >6.18 ng/mL ve 0.971 AUC değerine sahipti ($p<0.0001$).

NLR(24.saat) cut-off >10.35 , AUC değeri 0.757 ($p=0.01$). 48. Saatte hesaplanan NLR’de cut-off >13.33 ile 0.893 AUC değeri elde edildi ($p<0.0001$). 72. saat NLR için >10.30 cut-off ile 0.843 AUC değeri ($p<0.0001$) elde edildi. LMR ve PLR değerleri ise hem 24.saat, 48. Saat ve 72. Saatlarda AP şiddetini ayırt etmede anlamlı tanısal performans saptanmadı.

Lokal Komplikasyonlar

AP'de lokal komplikasyonları öngörmekte en iyi AUC değerine mCTSI sahipti. Aynı şekilde mCTSI, skorelama sistemleri içinde en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahipti (Şekil-5). Lokal komplikasyonları öngörmekte mCTSI için cut-off >2 olarak bulunmuştur (Tablo-8). Diğer skorelama sistemlerinden APACHE II skoru (AUC: 0.56, $p=0.279$) ve BISAP skoru (AUC:0.599, $p=0.17$) AP'nin lokal komplikasyonlarını öngörmekte düşük AUC değerlerine sahipti. Ranson skoru için >2 cut-off değeri ve düşük AUC değeri (0.638) elde edildi ($p<0.01$).



Şekil-5: Skorelama sistemlerinin lokal komplikasyonlar ile ilgili tanısal performansını gösteren ROC eğrileri

Lokal komplikasyonları öngörmede 24.saat CRP 142 mg/L cut-off değeri ve 0.586 düşük AUC değeri elde edildi. Buna karşın 48. saat CRP cut-off değeri >192 mg/L ve AUC: 0.704(p <0.01) ve 72. saat cut-off değeri 141 mg/L ve AUC:0.700 (p <0.01) elde edildi (Tablo-9). Bir diğer enflamatuvar marker olarak Prokalsitonin 24.saat 0.564 AUC ,48. saatte 0.609 AUC ve 72. saatte >0.26 ng/mL cut-off değeri ve 0.648 AUC değeri elde edildi (p=0.03).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) 24.saatte 0.586 AUC (p=0.057), 48.saat için cut-off >8.913, 0.671 AUC (p<0.0001) ve 72. Saat için cut-off >6.9556, AUC: 0.718 (<0.0001) elde edildi. Platelet/lenfosit oranları (PLR) 24., 48. ve 72. saat için düşük AUC değeri elde edildi ve istatistiki olarak anlamsızdı. Yine LMR 24.,48.,72. saatte için düşük AUC değerleri elde edildi.

Nekroz

AP'de pankreatik nekrozu öngörmede skorlama sistemleri için yapılan ROC analizlerinde, mCTSI skoru için >4 cut off değeri ve en yüksek AUC değeri (0.935) elde edildi (p<0.0001). Ranson skoru pankreatik nekrozu öngörmede >2 cut off ve 0.698 AUC değeri (p<0.0001) ile anlamlı tanısal performans sahipti. APACHE II skoru için 0.653 düşük AUC değeri (p<0.0001) ve BISAP skoru da 0.605 düşük AUC değeri (p=0.02) elde edildi (Tablo-8).

Enflamatuvar belirteçlerden CRP(24.saat) 0.645 AUC değeri (p=0.46) , 48. Saat 0.670 AUC değeri (p<0.0001) ve 72. saatte CRP düzeyi >140.7 mg/L cut-off değeri ve 0.741 AUC değeri elde edildi (p<0.0001). Prokalsitonin 48.saat 0.617 AUC değeri (p=0.18), 72.saat 0.663 AUC değeri elde edildi (p=0.02).

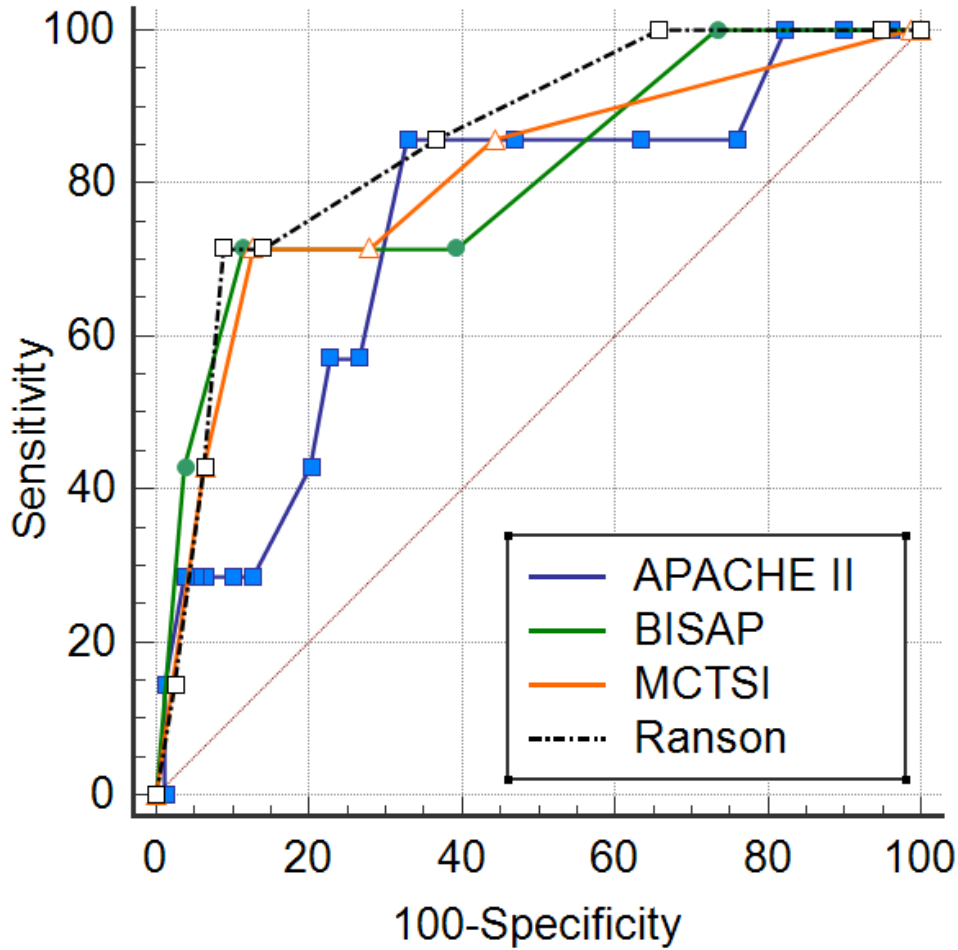
Benzer şekilde başvuruda, 48. ve 72. saatlerde PLR değerlerinde de düşük AUC değerleri elde edildi (AUC ve p değerleri sırasıyla, PLR24 için: 0.591, p=0.06, PLR48 için: 0.567, p=0.14, PLR72 için:0.572, p=0.16).

NLR 24.saatte 0.615 düşük bir AUC değeri (p=0.02). 48. saatte 0.689 AUC değeri (p<0.0001) ve 72. saatte ölçülen >8.7965 cut-off ve 0.733 AUC değeri elde edildi (p<0.0001). LMR48 için cut-off ≤1.5718, AUC: 0.735 (p<0.0001) ve LMR72 için cut-off ≤1.4663, AUC: 0.727 elde edildi

($p<0.0001$). PLR 24 için 0.591 AUC($p=0.06$), PLR48 için 0.567 AUC değeri ($p=0.14$) ve PLR72 0.572 düşük AUC değeri elde edildi ($p=0.16$).

Mortalite

Skorlama sistemlerinin mortalite ile ilgili tanısal performansını değerlendirmek üzere yapılan ROC analizinde, Ranson skoru için cut-off değeri >4 ve en yüksek AUC değerine (0.918) sahipti($p<0.0001$). Bu cut-off değerinde en yüksek spesifiteye sahipti (Şekil-6). APACHE II skoru için cut-off değeri >7 , BISAP skorunda cutt-off değeri >2 ve mCTSI skoru ise >4 cut-off değerleri elde edildi ($p<0.0001$).



Şekil-6: Skorlama sistemlerinin mortalite ile ilgili tanısal performansını gösteren ROC eğrileri

Enflamatuvar markerlardan CRP 24.saat için 0.614 AUC değeri ile ($p=0.31$), 48. saat CRP düzeyi için >197.5 mg/L cut-off ve 0.807 AUC değeri

($p<0.0001$) ve 72. saat CRP düzeyi için >222.2 mg/L cut-off ve 0.808 AUC değeri ($p=0.0006$) elde edilmiştir. Prokalsitonin 48. saat için >9.75 ng/mL cut-off, AUC değeri :0.992 ($p<0.0001$) ve 72. saatteki >6.18 cut-off , 0.956 AUC ($p<0.0001$) değeri elde edildi.

NLR24 için cut-off >10.35 , AUC:0.834 ($p<0.0001$) ve NLR48 cut-off >9.65 , AUC:0.918 ($p<0.0001$) elde edildi. LMR ve PLR 24., 48. ve 72. saatlerde düşük AUC değerleri elde edildi.

Tablo-6: Farklı skorlama sistemlerinin sonuçlar üzerindeki istatistiki analizi

	Cut-off	AUC(%95 CI) (p değeri)	Sensitivite (%95 CI)	Spesifite (%95 CI)	PPV (%95 CI)	NPV (%95 CI)
<u>Ranson skoru</u>						
Şiddet	> 4	0,881 (84,0-91,5) (<0,001)	60,0 (26,2 -87,8)	96,7 (94,0-98,4)	37,5 (21,4 -57,0)	98,7 (97,2 - 99,4)
Mortalite	> 4	0,918 (88,2-94,6) (<0,001)	70,0 (34,8-93,3)	97,0 (94,5-98,6)	43,8 (26,7-62,5)	99,0 (97,4-99,6)
Lokal Komplikasyonlar	> 2	0,638 (57,2-70,1) (=0,001)	44,6 (31,3-58,5)	77,3 (70,3-83,4)	39,1 (30,0-48,9)	81,1 (77,0-84,6)
Nekroz	> 2	0,698 (63,0-76,1) (<0,001)	51,2 (34,8-67,6)	76,4 (69,1-82,7)	34,5 (25,8-44,3)	86,6 (82,3-90,0)
<u>APACHE II skoru</u>						
Şiddet	> 7	0,867 (80,1-91,7) (<0,001)	88,8 (51,8 -99,7)	67,8 (59,4-75,5)	15,1(11,3 - 19,9)	99,0(93,7-99,8)
Mortalite	> 7	0,792 (71,9-85,4) (<0,001)	90,0 (55,5-99,7)	68,9 (59,7-75,7)	16,7 (12,7-21,6)	99,0 (93,7-99,8)
Lokal Kompliksiyonlar	> 7	0,560 (46,6-65,2) (p=0,28)				
Nekroz	> 7	0,653 (55,3-74,4) (=0,008)	51,6 (33,1-69,8)	71,2 (59,4-81,2)	43,2 (31,7-55,6)	77,6 (70,1-83,7)
<u>BISAP skoru</u>						
Şiddet	> 2	0,884 (0,84-0,91) (<0,001)	70,0 (34,8-93,3)	93,1 (89,9-95,6)	23,3(14,7 - 34,9)	99,1(97,6-99,6)
Mortalite	> 2	0,829 (0,78- 0,86) (<0,001)	63,6 (30,8-89,1)	93,2 (90,0-95,6)	23,3(14,4 - 35,6)	98,7(97,3-99,4)
Lokal Kompliksiyonlar	> 2	0,599 (53,5-66,0) (p=0,17)				
Nekroz	> 2	0,605 (53,8-66,9) (=0,02)	25,6 (13,5-41,2)	95,1 (90,9-97,7)	55,0 (35,1-73,4)	84,5 (80,9-84,1)
<u>mCTSI</u>						
Şiddet	> 2	0,795 (73,7-84,5) (0,0002)	87,5 (47,3-99,7)	64,4 (57,7-70,7)	8,1(6,1-10,8)	99,3(95,8-99,9)
Mortalite	> 4	0,862 (81,1-90,4) (<0,001)	77,7 (40,0-97,2)	82,5 (76,9-87,3)	15,2(10,3-22,0)	98,9(96,4-99,7)
Lokal Komplikasyonlar	> 2	0,929 (88,8-95,9) (<0,001)	93,7 (84,8-98,3)	83,5 (77,0-88,9)	69,0 (61,0-75,9)	97,2 (93,0-98,9)
Nekroz	> 4	0,935 (89,5-96,3) (<0,001)	80,49 (65,1-95,2)	93,55 (89,0-96,6)	73,3 (60,9-82,9)	95,6 (92,1-97,6)

APACHE II; Akut fizyoloji ve kronik sağlık skoru, BISAP; hasta başı indeks skoru, MCTSI; modifiye bilgisayarlı tomografi şiddet skoru

AUC;Area Under the Curve, PPV; Positive Predictive Value , NPV; Negative Predictive Value

Tablo-7: Farklı enflamatuvar belirteç ve oranların anlamlı sonuçlar üzerindeki istatistiki analizi

	Cut-off	AUC(%95 CI) (p değeri)	Sensitivite (%95 CI)	Spesifite (%95 CI)	PPV (%95 CI)	NPV (%95 CI)
CRP48 (mg/L)						
Lokal Komplikasyonlar	>192	0,704 (64,3-76,0) (<0.001)	59,6 (46,4-71,9)	77,4 (70,7-83,2)	46,8 (38,6-55,2)	85,2 (80,8-88,7)
Mortalite	>197,5	0,807 (76,1-84,7) (<0.001)	81,8 (48,2-97,7)	78,5 (73,7-82,9)	11,3 (8,2-15,2)	99,2 (97,4-99,8)
CRP72 (mg/L)						
Lokal Komplikasyonlar	>141	0,700 (63,2-76,3) (<0.001)	71,7 (57,7-83,2)	65,3 (57,0-73,0)	42,7 (36,1-49,6)	86,5 (80,4-90,9)
Nekroz	>140,7	0,741 (67,2-80,3) (<0.001)	82,8 (66,4-93,4)	59,4 (51,1-67,4)	32,6 (27,4-38,2)	93,6 (87,5-96,9)
Mortalite	>222,2	0,808 (75,7-85,2) (p=0,0006)	75,0 (34,9-96,8)	80,0 (74,7-84,6)	10,0 (6,5-15,0)	99,1 (97,0-99,7)
NLR24						
Şiddet	>10,35	0,757 (70,9-80,1) (<0.001)	90,0 (55,5-99,7)	61,7 (56,3-66,9)	6,4 (5,1-8,1)	99,5 (97,0-99,9)
Mortalite	>10,35	0,834 (79,1-87,2) (<0.001)	100,0 (71,5-100)	61,81 (56,4-67,0)	7,7 (6,8-8,8)	100,0
NLR48						
Lokal Komplikasyonlar	>8,91	0,671 (60,9-72,8) (<0.001)	60,32 (47,2-72,4)	71,4 (64,4-77,8)	41,3 (34,2-48,8)	84,4 (79,7-88,1)
Mortalite	>9,65	0,918 (88,4-94,5) (<0.001)	100 (71,5-100,0)	76,0 (71,1-80,5)	12,1 (10,2-14,3)	100,0
Şiddet	>13,3	0,893 (85,5-92,3) (<0.001)	80,0 (44,4-97,5)	88,8 (85,0-92,1)	17,8 (12,3-25,0)	99,3 (97,7-99,8)
NLR72						
Lokal Komplikasyonlar	>6,95	0,718 (65,1-77,8) (<0.001)	70,0 (56,8-81,2)	68,49 (60,3-75,9)	47,7 (40,6-55,0)	84,7 (78,8-89,3)
Şiddet	>10,3	0,843 (79,4-88,3) (<0.001)	77,7 (40,0-97,2)	84,0 (79,1-88,2)	14,0 (9,5-20,2)	99,1 (97,1-99,7)
Mortalite	>7,86	0,841 (79,3-88,2) (<0.001)	80,0 (44,4-97,5)	72,2 (66,5-77,5)	9,6 (6,9-13,3)	99,0 (96,6-99,7)
LMR48						
Nekroz	≤1,57	0,735 (67,2-79,2) (<0.001)	69,77 (53,9-82,8)	72,9 (65,8-79,3)	38,0 (31,0-45,5)	91,0 (86,5-94,2)
LMR72						
Nekroz	≤1,46	0,727 (65,7-78,9) (<0.001)	65,0 (48,3-79,4)	74,3 (66,5-81,1)	40,6 (32,4-49,4)	88,7 (83,6-92,4)
Prokalsitonin48 (ng/mL)						
Mortalite	>9,75	0,992 (95,0-100,0) (<0.001)	100,0 (47,8-100,0)	97,96 (92,8-99,8)	71,4 (38,8-90,8)	100,0
Şiddet	>0,92	0,951 (88,9-98,4) (<0.001)	100,0 (47,8-100,0)	79,4 (70,0-86,9)	20,0 (14,5-27,0)	100,0
Prokalsitonin72 (ng/mL)						
Mortalite	>6,18	0,956 (89,8-98,7) (<0.001)	100,0 (15,8-100,0)	93,2 (86,5-97,2)	22,2 (12,3-36,9)	100,0
Şiddet	>6,18	0,971 (91,7-99,4) (<0.001)	100,0 (15,8-100,0)	94,1 (87,6-97,8)	25,0 (13,3-42,0)	100,0

24: Başvurunun ilk 24 saatindeki değer, 48: Başvurunun 48. saatindeki değer, 72: Başvurunun 72. saatindeki değer
AUC;Area Under the Curve, PPV; Positive Predictive Value , NPV; Negative Predictive Value

Şiddeti, Lokal Komplikasyonları, Nekrozu ve Mortaliteyi Öngörmeye Enflamatuvar Belirteçlerin ve Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması

ROC analizleri ile skorlama sistemleri ve enflamatuvar belirteçler için anlamlı ayırt edici performansı gösteren cut-off değerlerinin belirlenmesinin ardından, AP şiddeti, lokal komplikasyon, nekroz ve mortalite için lojistik regresyon modelleri oluşturuldu.

AP şiddetini öngörmeye en iyi ve anlamlı AUC değerini sağlayan APACHE II, BISAP, Ranson ve mCTSI skorlama sistemlerinin yanısıra, 24., 48. ve 72. saatteki NLR değerleri dahil edilerek yapılan adımsal geriye doğru lojistik regresyon analizinde, son modelde BISAP skoru ve 48. saat NLR değerleri anlamlı değişken olarak kaldı (model için Omnibus test $p<0.001$). BISAP >2 olması, ≤ 2 olmasına göre şiddetli AP riskini 11.79 kat arttırdığı görüldü. 48. saat NLR değeri >13.33 olan olgularda ise şiddetli AP riski 5.85 kat artmış olarak saptandı.

Lokal komplikasyonları ayırt etmede en iyi ve anlamlı AUC değerlerini sağlayan skorlama sistemleri olan Ranson, BISAP ve mCTSI skorlarının ve 48., 72. saat CRP değerleri ile 72. saatteki NLR değerinin dahil edildiği adımsal geriye doğru lojistik regresyon analizinde son modelde mCTSI skoru ve 48. saat CRP düzeyi kaldı (model için Omnibus test $p<0.001$). mCTSI skorunun >2 olan olguların, ≤ 2 olan olgulara göre lokal komplikasyon gelişme riskinin 48,96 kat daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$). 48. saat CRP değerinin >192 mg/L olan olgularda ise lokal komplikasyon gelişme riskinin bu eşik değerin altındaki olgulara göre 2.82 kat daha fazla olduğu saptandı ($p=0.03$).

Pankreatik nekrozu ayırt etmede en iyi ve anlamlı AUC değerlerini sağlayan skorlama sistemleri olan Ranson, BISAP, APACHE II ve mCTSI skorlarının ve 48., 72. saat LMR değerleri ile 72. saatteki NLR ve CRP değerinin dahil edildiği adımsal geriye doğru lojistik regresyon analizinde son modelde mCTSI skoru, APACHE II skoru ve 48. saat LMR oranı kaldı (model için Omnibus test $p<0.001$). APACHE II skoru nekroz için anlamlı bulundu ($p=0.07$). LMR oranı >1.57 olan hastalarda pankreatik nekroz gelişme riski ≤ 1.57 olan hastalara kıyasla 7.94 kat artmış olarak saptandı ($p=0.007$).

mCTSI skoru >4 olan hastalarda ise ≤ 4 olan hastalara kıyasla 25.51 kat artmış pankreatik nekroz riski saptandı ($p<0.001$).

Mortalite için BISAP, APACHE II, Ranson ve mCTSI modele dahil edilerek yapılan adımsal geriye doğru lojistik regresyon analizinde, son modelde BISAP ve Ranson skoru değişkenleri kaldı (model için Omnibus test $p<0.001$). BISAP skoru anlamlı değilken ($p=0.100$), Ranson >4 olması, ≤ 4 olmasına göre mortalite riskini 9.07 kat arttırdığı saptandı ($p=0.038$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut pankreatit, çeşitli etiyolojik faktörler ile tetiği çekilen enflamatuvar pankreas hasarı sonucunda, organizmada gelişen lokal ve sistemik yanıtın oluşturduğu klinik tablodur. Bu tablo kendini sınırlayan hafif şiddette bir hastalıktan, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile sonuçlanan ağır şiddetli hastalık arasında değişkenlik gösterebilir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde, şiddetli klinik tablonun ipuçlarını yakalamak ve yönetim stratejisini buna göre belirlemek mortaliteyi azaltmak ve hasta bakım olanaklarının etkin kullanımı açısından son derece önemlidir.

Çalışmamız bu doğrultuda, bir 3. basamak ve referans merkezinde takip ve tedavisi yapılan 357 akut pankreatit olgusunun klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri incelenerek, hastalığın erken dönemindeki bulgularından yola çıkarak, hastalık şiddeti ve hastalığın mortalite-morbiditesi ile yakından ilişkili bazı komplikasyonların öngörülmesini sağlayacak verileri elde etme olanağını araştırmaktadır.

Çalışmamızda AP olgularının median yaş 58 idi ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görüldü. Literatüre baktığımızda pankreatit olguları kadın cinsiyet ve orta yaş grubunda daha sık olarak görülmektedir (60). Bununla birlikte Lankisch ve ark. (61) yaptığı prospektif çalışmada, hastalık şiddeti ve sonuçları açısından cinsiyetin bağımsız bir faktör olmadığını vurgulanmıştır. Benzer şekilde Chatterjee ve ark. (62) yaptıkları prospektif çalışmada hastalık şiddeti açısından iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığını belirtmiştir.

Çalışmamızda, safra taşı (%76.6) en sık etiyolojik faktördü. Post-ERCP pankreatitler(%8) ve hiperlipidemi (%7.6) safra taşından sonra en sık görülen etiyolojik faktörler olarak göze çarparken, alkol kullanımı (%3.6) daha az karşılaşılan bir etiyolojik faktör olarak görüldü. Dünya genelinde safra taşı ve alkol kullanımı akut pankreatitin yaygın iki etiyolojik faktörü olarak öne çıkmaktadır ((63)). Son üç dekatta Avrupa ülkelerinde yayınlanan literatürü inceleyen bir meta-analize (64) göre; batı Avrupa ülkelerinde alkol tüketimi en sık etiyolojik faktör olarak belirtilirken, ülkemiz gibi güney akdeniz ülkelerinde

safraya taşı en sık neden olarak bildirilmiştir. Bu metaanaliz (69) ve yapılan bazı çalışmalarda (65) alkol kullanımına bağlı pankreatit olguları diğer batı ülkelerine göre ülkemizde daha nadir görülmektedir.

AP'de hastalık şiddeti, Revize Atlanta Kriterlerinde belirtilen hafif-orta şiddette ve şiddetli şeklindeki kategorizasyondan farklı olarak literatürde sıklıkla hafif ve şiddetli hastalık şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu durumun sebeplerinden biri, Revize Atlanta Kriterleri konsensusundan önce, hastalık şiddeti belirleyicisi olarak pankreatik nekroz, lokal komplikasyonlar, sepsis, cerrahi müdahale gerekliliği gibi katı kriterlerin koyulması ((66), ikinci bir sebep ise orta şiddette AP ile şiddetli AP olgularını ayırt etmedeki güçlük ve mevcut skorum sistemlerinin bu konudaki yetersizliği olabilir (67). Bu noktada orta şiddette ve şiddetli AP ayrımını, iyileşen veya sebat eden organ yetmezliği belirlemektedir ve çalışmalarda şiddetli AP olarak bildirilen olgularda orta şiddette ve şiddetli AP olgularının iç içe geçmiş olma olasılığı yüksektir. Bu şekilde bildirilen geniş vaka serilerini içeren çalışmalara %15-25 olgunun şiddetli pankreatit seyrinde olması beklenmektedir. Çalışmamıza da bu doğrultudan bakıldığında, literatür ile uyumlu olarak Revize Atlanta Klasifikasyonu hastalık şiddeti kategorilerine göre tüm olguların %77,6'sının hafif AP, %22,4'ünün ise orta şiddette ve şiddetli AP grubunda olduğu görülmektedir.

Akut pankreatitte, beklenen genel mortalite oranı %3-4 oranında bildirilmiştir (68). Çalışmamızda mortalite oranı %2.8 idi. Mortalite oranının literatüre göre daha düşük olmasının sebebi, şiddetli pankreatit hastalarının çalışmamızdaki vakaların az bir kısmını (%2.8) oluşturmasıdır. Hastalık şiddetine göre beklenen mortalite oranları ise hafif şiddette AP için %0-1, şiddetli AP olguları için ise %15-35 düzeyindedir (69). Revize atlanta kriterlerindeki sınıflama ele alındığında ise orta şiddetli pankreatit veya şiddetli pankreatitler için literatürde mortalite oranı %15-20 arasında değişmektedir(70). Çalışmamızda, orta şiddette ve şiddetli AP olgularında mortalite literatürle uyumlu olarak %12,7 olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda, hafif AP olgularında lokal komplikasyonlar oldukça seyrek (%1,1) görülürken, özellikle orta şiddetli (%89,1) ve şiddetli AP

(%55.6) olgularında sıklıkla lokal komplikasyonlar ile karşılaşıldı. Bu durum yüksek olasılıkla Revize Atlanta Kriterlerinde de vurgulandığı üzere; orta şiddette AP olgularında esas belirleyicinin lokal komplikasyonlar, şiddetli AP olgularında ise esas belirleyici faktörün persistan organ yetmezliği olması ile ilişkilidir (71). Çalışmamızdaki vakaların %10.9'unda lokal komplikasyonlardan akut nekrotik koleksiyon gözlemlendi. Literatürde de akut pankreatit olgularının %10-15'inde nekroz izlenmektedir (72).

Lokal komplikasyonları (>2 cut-off) ve nekrozu(>4 cut-off) öngörmede mCTSI skora sistemleri içerisinde en yüksek AUC değerine ve anlamlı tanısal performansa sahipti. Aynı zamanda en yüksek sensitivite, spesifite ve negatif prediktif değere sahipti. Literatürde skora sistemlerini karşılaştıran bir çalışmada mCTSI için cut-off değeri ≥ 4 bulunmuş ve lokal komplikasyonlar için yapılan analizde mCTSI'nin en yüksek AUC değeri ve sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (73). mCTSI skora sisteminin öne çıkan başarısı, sistemi oluşturan parametrelerin doğrudan lokal AP bulguları olması nedeni ile daha öngörülebilir bir sonuç olarak göze çarpmaktadır. Çalışmamızda Ranson skoru ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte, düşük AUC değeri, sensitivite ve spesifiteye sahipti. O nedenle çalışmamızda lokal komplikasyonlar ve nekroz açısından Ranson skoru da , APACHE II ve BISAP skora sistemleri gibi AP sürecinde gelişebilecek lokal komplikasyonları öngörmede anlamsız tanısal performansa sahipti.

Laboratuvar tetkiklerin de ise, 48. ve 72. saatte ölçülen CRP ve NLR değerlerinin başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir. Her iki laboratuvar parametresinin 72. saatte elde edilen değerleri, 48.saatte göre daha yüksek AUC değeri ve yüksek sensitivitesi vardı. Çalışmamızda, başvuru anında lokal komplikasyonları öngörebilecek başarılı bir laboratuvar parametresi bulunamamıştır. Literatürde gerek CRP gerekse de NLR için farklı cut-off değerleri bildirilmekle birlikte, yakın zamanda yayınlanan ve 181 çalışmanın dahil edildiği geniş bir meta-analizde (74); başvurudaki ve 48. saatteki CRP değeri için >150 mg/L cut-off değeri alınan çalışmalar incelendiğinde, 48. Saatteki CRP değerinin daha iyi AUC değerleri ile, daha sensitif ve spesifik sonuçlar ortaya koyduğu saptanmıştır.

Benzer şekilde pankreatik nekrozu öngörme konusunda da ilk 24 saat içerisinde ölçülen CRP değerleri yeterli tanısal performans sağlayamazken, 48. saatten itibaren ölçülen değerler bu konuda anlamlı performans ortaya koyabilmektedir. Bu gecikmenin, CRP nin sitokin uyarısı sonucu sentezlenen doğal sürecine bağlı olduğu bildirilmiştir (75). Çalışmamızda da, CRP değerinin gerek pankreatik nekroz, gerekse de diğer lokal komplikasyonlar için ancak 48. saatten itibaren anlamlı prediktif performans gösterebildiği saptanmıştır.

AP de mortalite ve hastalık şiddeti için etkin prediktif veri sağlayan skorlama sistemleri incelendiğinde, Ranson, APACHE II, BISAP ve mCTSI sistemlerinin hepsi istatistiksel olarak anlamlı performans göstermiştir. Bununla birlikte en yüksek AUC değeri(şiddet: 0,881, mortalite: 0,918) Ranson skorlama sistemine aitti. Mortalite için Apache II skoru >7 cut-off ile en yüksek sensitiviteye sahipken, spesifitesi en yüksek olan Ranson skoru >4'ün üzerinde hastalardı. Hem BISAP skoru >2 hem de Ranson skoru>4 olan hastalar AP şiddeti ve mortaliteyi öngörmede en yüksek spesifiteye sahipti. Apache II skorunun pankreatit için spesifik olmadığı, fakat diğer hastalıklarda özellikle yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirlemede önemli bir skorlama sistemi olduğu çalışmamızda da görülmektedir. Mortalite de, BISAP, APACHE II, Ranson ve mCTSI modele dahil edilerek yapılan adımsal geriye doğru lojistik regresyon analizinde, son modelde BISAP ve Ranson skoru değişkenleri kalmıştır (model için Omnibus test: $p<0.001$). BISAP skoru anlamlı değilken($p=0.100$), Ranson skorunun >4 olmasının, ≤ 4 olmasına göre mortalite riskini 9,07 kat arttırdığı görülmüştür ($p=0.038$). Literatürde yayınlanan bir metaanalizde (76), BISAP skoru için cut-off değeri >2 bulunmuştur ve bu cut-off değerinde BISAP skoru mortalite için yüksek spesifite, düşük sensitiviteye sahipken, Apache II skorunun >7 olması düşük spesifite ve yüksek sensitiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı metaanalizde (76) Ranson skoru >2 cut-off değeri ile mortalitede en yüksek AUC değerini elde etmiştir. Şiddet değerlendirmesi için ise >2 cut-off değerleri yüksek AUC değerine sahipken, BISAP en yüksek spesifiteye, APACHE II skoru ise en yüksek sensitiviteye sahipti. Çalışmamızda, bu

metaanalize benzer veriler ve cut-off değerleri elde edilmiştir. şiddeti öngörmede ise son modelde sadece BISAP anlamlı değişken olarak kalmıştır (model için Omnibus test: $p < 0.001$). BISAP skorunun >2 olmasının, ≤ 2 olmasına göre şiddetli AP riskini 19,44 kat arttırdığı saptanmıştır ($p=0.001$).

Ong ve ark. yayınladıkları bir derlemede (77) Ranson skorunun APACHE II, BISAP ve mCTSI skarlama sistemlerinden daha eski olmasına karşın, gerek mortalite, gerek hastalık şiddetini öngörme açısından bu sistemler ile benzer başarıya sahip olduğunu vurgulamıştır. Ranson skoru ile ilgili yapılan güncel çalışmalarda ((78)) benzer şekilde diğer skarlama sistemlerine yakın veya daha üstün performans sergilediği, bunun yanısıra spesifitesinin de bu skarlama sistemlerinden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Gao ve ark. (76) mortalite için Ranson skorunun APACHE II ve BISAP skarlama sistemlerine göre daha yüksek AUC değerlerini verdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda da bu verilere paralel olarak mortalite için Ranson en iyi AUC değerini sağlarken, mortalite ve hastalık şiddetinde Ranson skorunun spesifitesi daha yüksek saptanmıştır.

Öte yandan, yakın zamanlı bazı önemli prospektif çalışmalarda ((62), (79), (80), (81)) BISAP ve APACHE II skarlama sistemlerinin daha başarılı performans gösterdiğini belirtilmektedir.

Laboratuar parametrelerine bakıldığında, genel enflamasyon marker ı olan başvuru anında ve 48. saatteki NLR nin, ve 48. Saat ve 72. Saatteki prokalsitonin düzeylerinin mortalite ve hastalık şiddeti açısından anlamlı tanısal performans gösterdi. Özellikle prokalsitoninin 48. Saat değeri mortalite için en yüksek AUC, spesifite ve sensiviteye sahipken, şiddet için prokalsitoninin 72.saat değerleri daha anlamlıydı.

Liu ve ark. (82) yaptığı çalışmada, NLR değerinin BISAP skoru kadar başarılı performans sergilediğini saptamıştır. Ancak Binnetoğlu ve ark. (83), AP tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyoterapi ajanlarının; nötrofil, lenfosit gibi hücre sayımlarını etkileyebileceğini ve NLR değerinin AP'deki prognostik değerinin bu açıdan tartışmalı olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda her ne kadar NLR değeri prognostik açıdan anlamlı bulunmuş olsa da,

antibiyoterapi verilen hastaların dışlanmamış olması da elde edilen sonuçlar üzerinde düşünmeyi gerektirmektedir.

48. ve 72. saat serum prokalsitonin düzeyleri hem mortalite hem de hastalık şiddetini öngörmeye istatistiksel açıdan anlamlı tanısal performans sergilemiştir. Bu konuda yapılmış olan ve yaygın kullanılan skorlama sistemleri ile prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada (84) bizim çalışmamızla benzer şekilde prokalsitoninin prognostik değeri oldukça yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmadaki prokalsitonin cut-off değeri 0,5 ng/mL gibi düşük bir değer olarak hesaplanmıştır ve bu çalışmada prokalsitonin düzeyi değerlendirilen hasta sayısı düşüktür. Bu nedenle bu konuda daha geniş hasta örnekleri ile çalışmaya gereksinim var gibi görünmektedir. Literatürde 2023 de yapılan bir çalışmada ise prokalsitonin düzeyinin > 2,25 ng/mL olan ve tedavi sonrası 7. günde prokalsitonin seviyelerinde başlangıç değerine göre %60'dan daha fazla düşüş sağlanamayanların, yüksek ölüm riski taşıyan hastalar olduğu sonucuna varılmıştır (85).

Sonuç olarak, AP de lokal komplikasyonlar, nekroz, mortalite ve hastalık şiddetini öngörmeye, en başarılı olduğu konusunda üzerinde fikir birliğine varılmış bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Ranson, APACHE II, BISAP ve mCTSI gibi sistemlerin hepsi bu konuda başarılı olmasına rağmen, klinik pratikte tek başına karar verdirici olmaktan uzaktır.

Ranson skoru, 11 değişken içermesi ve 48 saatlik bir süre gerektirmesi, pratik olmaması noktasında eleştirilmektedir. APACHE II sistemi, çok değişken içeren, bazı değişkenlerine her zaman ulaşılabilen ve hesaplaması nispeten zor olan bir sistem olarak karşımıza çıkmaktadır. mCTSI skoru ise morfolojik bulgulara dayanmaktadır ve bu bulgular zamana bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Dolayısı ile erken dönem için kullanımı hem tanısal değerinin düşmesi, hem de maliyet artışına neden olması açısından dezavantajlar arz edebilir. BISAP skoru daha az parametre içermesi, akılda kalıcı ve kolay hesaplanabilir olmasının yanı sıra, diğer sistemler kadar başarılı olması nedeni ile başarılı bir skorlama sistemi gibi görünmektedir.

Ancak AP de özellikle erken dönemde tek başına mevcut skrlama sistemleri veya laboratuar değerleri yeterli prognostik veriyi sunmaktan uzaktır. Enflamatuar parametrelerin skrlama sistemleri ile birlikte kullanımı tanısal performansa katkı sağlayabilir. Günümüzde çok daha büyük verileri kısa zamanda işleyerek yeni sistemler üretebilen yapay zeka teknolojilerinin de kullanıma giriyor olması bu konudaki açığı kapatabilir.

6. KAYNAKLAR

- (1) Courtney M, Townsend Jr M, Beauchamp D, Mark Evers MB, Mattox KL. Sabiston: Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 21st edition. Elsevier; 2022.
- (2) Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38: 539-48.
- (3) Xiao AY, Tan ML Y, Wu LM et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:45-55.
- (4) Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA *et al.* Acute pancreatitis. 2020.
- (5) Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG *et al.* Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut* 2019;68:1044-1051.
- (6) Mckay CJ, Imrie CW. STAGING OF ACUTE PANCREATITIS. Is it Important?
- (7) Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:273-283.
- (8) Williams JA. The nobel pancreas: A historical perspective. *Gastroenterology* 2013;144:1166-1169.
- (9) Howard John M, Hess W. *History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ*. New York: Kluwer Academic, 2002.
- (10) Hoboken N. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*, 3rd Edition. John Wiley & Sons; 2018.
- (11) Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K *et al.* Development of the human pancreas and its vasculature - An integrated review covering

- anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Ann Anat* 2019;221:115-124.
- (12) Tadokoro H, Takase M, Nobukawa B. Development and congenital anomalies of the pancreas. *Anat Res Int* 2011;2011:351-217.
 - (13) Rizzo RJ, Szucs RA, Turner MA. Congenital abnormalities of the pancreas and biliary tree in adults. *Radiographics* 1995;15:49-68.
 - (14) Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surgical Clinics of North America* 1993;73:661-697.
 - (15) Prasanna LC, Rajagopal KV, Thomas HR, Bhat KM. Accessory pancreatic duct patterns and their clinical implications. *J Clin Diagn Res* 2015;9:AC05-7.
 - (16) Pan FC, Brissova M. Pancreas development in humans. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:77-82.
 - (17) Wang X, Misawa R, Zielinski MC *et al.* Regional differences in islet distribution in the human pancreas--preferential beta-cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013;8:e67454.
 - (18) Riedel MJ, Asadi A, Wang R *et al.* Immunohistochemical characterisation of cells co-producing insulin and glucagon in the developing human pancreas. *Diabetologia* 2012;55:372-81.
 - (19) Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 16th Edition*, vol. 1. McGraw-Hill Education, 2021.
 - (20) Clark O, Duh QY, Kebebew E, Gosnell JE, Shen WT. *Textbook of Endocrine Surgery*, 3rd ed. Jaypee, 2016.
 - (21) Leung PS. Overview of the pancreas. *Adv Exp Med Biol* ;690:3-12.
 - (22) Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th ed. Elsevier, 2016.
 - (23) Barrett Kim E, Barman SM, Brooks HL, Yuan J, Boitano S. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 26th Editi. McGraw-Hill Medical / Education, 2019.

- (24) Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology* 2007;132:1127-1151.
- (25) Roberts SE, Morrison-Rees S, John A *et al.* The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017;17:155-165.
- (26) Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:175-184.
- (27) Xiao AY, Tan MLY, Wu LM *et al.* Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:45-55.
- (28) Iannuzzi JP, King JA, Leong JH *et al.* Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2022;162:122-134.
- (29) Gapp J, Hall AG, Walters RW *et al.* Trends and Outcomes of Hospitalizations Related to Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2019;48:548-554.
- (30) Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *The Lancet* 2015;386:85-96.
- (31) European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016;65:146-181.
- (32) Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visc Med*, vol. 35, no. 2, pp. 73–81, 2019.
- (33) Huang W, Booth DM, Cane MC *et al.* Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis. *Gut* 2014;63:1313-1324.
- (34) Kochar B, Akshintala VS, Afghani E *et al.* Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81:143-149.

- (35) Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR *et al.* Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
- (36) Fluhr G, Mayerle J, Weber E *et al.* Pre-Study protocol MagPEP: a multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2013;13:11
- (37) Noble MD, Romac J, Vigna SR, Liddle RA. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1566-1571.
- (38) Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults. *Pancreas* 2019;48:1263-1273.
- (39) Felderbauer P, Müller C, Bulut K *et al.* Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: New therapeutic targets - A ray of hope? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2005;97:342-350.
- (40) Sutton R, Criddle D, Raraty MGT *et al.* Signal transduction, calcium and acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:497-505.
- (41) Saluja S, Donovan E, Yamanaka K *et al.* Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997;113:304-310.
- (42) Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR *et al.* NF-κB in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology* 2016;16:477-488.
- (43) Nguyen TD. Proteinase activated receptor 2: a protean effector comes of age. *Gastroenterology* 2004;126:1907-1909.
- (44) Liu D, Wen L, Wang Z *et al.* The Mechanism of Lung and Intestinal Injury in Acute Pancreatitis: A Review. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:78-91.
- (45) Luo Y, Li Z, Ge P *et al.* Comprehensive Mechanism, Novel Markers and Multidisciplinary Treatment of Severe Acute Pancreatitis-Associated Cardiac Injury – A Narrative Review. *J Inflamm Res* 2021;14:3145–3169.
- (46) Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019;14:1106-1115.

- (47) Kiriyaama S, Gabata T, Takada T *et al.* New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:24-36.
- (48) "IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13: e1–e15.
- (49) Singh VK, Bollen TL, Wu BU *et al.* An Assessment of the Severity of Interstitial Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:1098-1103.
- (50) Mckay CJ, Imrie CW. STAGING OF ACUTE PANCREATITIS Is it Important?
- (51) Bradley EL. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis. *Archives of Surgery* 1993;128:586.
- (52) Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdominal Radiology* 2020;45:1222-1231.
- (53) Banks PA and Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
- (54) Wu BU, Johannes RS, Sun X *et al.* The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-1703.
- (55) Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology* 2002;223:603-613.
- (56) Morteale KJ, Wiesner W, Intriere L *et al.* A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis: Improved Correlation with Patient Outcome. *American Journal of Roentgenology* 2004;183:1261-1265.
- (57) Pepys MB. C-REACTIVE PROTEIN FIFTY YEARS ON. *The Lancet* 1981;317:653-657.
- (58) Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic Review. *Surgery* 2009;146:72-81.

- (59) Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7: e013206.
- (60) Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Casadei Maldini M, Mancini R, Impaired Lymphocyte Proliferation in Human Acute Pancreatitis. *Digestion* 1997;58:431-436.
- (61) Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA *et al.* Acute pancreatitis. *The Lancet* 2020;396:726-734.
- (62) Gupta D, Mandal NS, Arora JK, Soni RK. Comparative Evaluation of Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) and Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) Scoring System in the Stratification of Prognosis in Acute Pancreatitis. *Cureus* 2022;14(12):e32540
- (63) Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute Pancreatitis Does Gender Matter? *Dig Dis Sci*, vol. 46, no. 11, pp. 2470–2474, Oct. 2001;46:2470-2474.
- (64) Chatterjee R, Parab N, Sajjan B, Nagar VS. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Modified Computed Tomography Severity Index, and Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med* 2020;24(2):99–103.
- (65) Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6:127-131.
- (66) Heckler M, Hackert T, Hu K *et al.* Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406:521-535.
- (67) Roberts SE, Morrison-Rees S, John A *et al.* The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe *Pancreatology* 2017;17:155-165.

- (68) Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C, Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3090.
- (69) Kasap E, Akyıldız M, Tekin F, Akarca U. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Acute Pancreatitis in Turkey. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2009;12:39-44.
- (70) Fagenholz PJ, Castillo CFD, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol*, vol. 17, no. 7, pp. 491.e1-491.e8, Jul. 2007.
- (71) Kwong WTY, Ondrejková A, Vege SS. Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis – Evidence to reclassify. *Pancreatology* 2016;16:940-945.
- (72) Hidalgo NJ, Pando E, Mata R *et al.* Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients. *BMC Gastroenterol* 2023;23:81.
- (73) van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC *et al.* Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. 2017;66:2024-2032.
- (74) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C *et al.* Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
- (75) Maatman TK, Zyromski NJ. Management of Necrotizing Pancreatitis. *Adv Surg* 2022;56:13-35.
- (76) Yang L, Liu J, Xing Y *et al.* Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:1-7.
- (77) van den Berg FF, de Bruijn AC, van Santvoort HC, Issa Y, Boermeester MA. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2020;20:1302-1311.

- (78) Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful Markers for Predicting Severity and Monitoring Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:115-127.
- (79) Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0130412.
- (80) Ong Y, Shelat VG. Ranson score to stratify severity in Acute Pancreatitis remains valid – Old is gold. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;15:865-877.
- (81) Mikó A, Vigh É, Mátrai P *et al.* Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol* . 2019;10:1002.
- (82) Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic Review. *Digestive and Liver Disease* 2014;46:446-451.
- (83) Di MY, Liu H, Yang ZY *et al.* Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults. *Ann Intern Med* 2016;165:482.
- (84) Papachristou GI, Muddana V, Yadav D *et al.* Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:435-441.
- (85) Vasudevan S, Goswami P, Sonika U *et al.* Comparison of Various Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Outcome in Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2018;47:65-71.
- (86) Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:2387-2394.
- (87) Liu G, Tao J, Zhu Z, Wang W. The early prognostic value of inflammatory markers in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:330-337.

- (88) Binnetoğlu E, Akbal E, Güneş F, Şen H. The Prognostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Acute Pancreatitis is Controversial. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2014;18:885-885.
- (89) Venkatesh NR, Vijayakumar C, Balasubramaniyan G *et al.* Comparison of Different Scoring Systems in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study. *Cureus* 2020;12(2):e6943.
- (90) Samanta J, Dhar J, Birda CL *et al.* Dynamics of Serum Procalcitonin Can Predict Outcome in Patients of Infected Pancreatic Necrosis: A Prospective Analysis. *Dig Dis Sci* 2023;68:2080-2089.

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimime çok desteği olan ve iyiliği, dürüstlüğü, bütün karakteri ile bu sürece ışık tutan tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Taşar'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Her adımından bir ders çıkardığım, beni yetiştiren, tüm hocalarıma minnettarım. Hepsine sonsuz teşekkürleri borç bilirim.

5 yıl boyunca omuz omuza vererek tüm engelleri beraber aştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Sizler için en iyisini dilerim. Yolunuz açık olsun.

En değerli olan ve bu süreçte her türlü fedakârlığı göstererek bana destek olan, sevgisini her zaman hissettiğim biricik eşim Fatma'ya ve kızım Işık'a, heyecanla beklediğim Gül'e, aileme en kalbi duygularıyla, sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Johan Wirsung'un, hocası Jean Riolan'a 7 Temmuz 1643'te yazdığı mektubun bir kısmını, bana bu sanatı öğreten değerli hocalarıma yürekten ithaf ederek teşekkür yazımı bitirmek isterim:

"Ellerim bu neşteri tutmaya devam ettiği sürece, sizin adınızı yüceltmeye devam edeceğim. Hoşçakalın ve bu eski öğrencinizi sevmeye devam edin."

Saygılarımla...

ÖZGEÇMİŞ

de nin ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Kocaeli’de tamamladım. 2010 yılında Gebze Anadolu Lisesi’nden mezun oldum ve aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2017 yılında Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. Aynı yılın sonunda SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi’nde devlet hizmeti yükümlülüğüme başladım. Şubat 2018’ de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD da araştıma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evli ve 2 çocuk babası olup cerrahi ihtisasıma devam etmekteyim.