

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK

**AKUT ŞİDDETLİ-NEKROTİZAN VE HAFİF ÖDEMATÖZ
PANKREATİT AYRIMINDA SEDİMENTASYON,
C REAKTİF PROTEİN VE DİĞER LABORATUAR
GÖSTERGELERİNİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar ÇETİN

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Oktay TEKEŞİN**

İZMİR - 2010

ÖNSÖZ

Bu teze konu olan araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında yardımlarını esirgemeyen çok saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Oktay Tekeşin'e, ayrıca Doç. Dr. Nevin Oruç'a, Uzm. Dr. Fatih Tekin'e ve Gastroenteroloji Bilim Dalında görevli diğer hocalarıma, Biyoistatistik Bölümünde görevli Yrd. Doç. Dr. Timur Köse'ye, asistanlık eğitimim boyunca çok değerli katkılarından dolayı İç Hastalıkları AnaBilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e

Araştırmanın sürdürülmesi ve hasta toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı bu süreç içinde özellikle Gastroenteroloji rotasyonu yapan ve diğer tüm asistan doktor ve Gastroenteroloji Bilim Dalında görevli hemşire arkadaşlarıma, Radyolojide görevli Ayşegül Yaşar'a

Ve tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen anne ve babama

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Pınar Çetin

İzmir 2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Pankreatit	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2 Tanım ve İnsidans	3
2.1.3 Pankreas Fizyolojisi ve Akut Pankreatit Patogenezi	3
2.1.4 Etiyoloji.....	6
2.1.4.1 Bilier Pankreatit	7
2.1.4.2 Alkolik Pankreatit	7
2.1.4.3 ERCP Pankreatiti	7
2.1.5 Tanı	8
2.1.5.1 Laboratuar Göstergeleri.....	8
2.1.5.2 Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.1.6 Şiddetin Belirlenmesi	13
2.1.6.1 Klinik, Laboratuar ve Radyolojik Prediktörler:.....	16
2.2. İnflamasyon Göstergeleri.....	20
2.2.1 Eritrosit sedimentasyon hızı	21
2.2.2 C reaktif protein	23
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hastalar	25
3.2. İstatistik	29
4. SONUÇLAR	30
5.TARTIŞMA	49
ÖZET	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMA LİSTESİ

CRP	: C reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CCK	: Kolesistokin
PSTI/SPINK1	: Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
IL-1-6-8	: İnterlökin
PAF	: Platelet aktive edici faktör
CTFR	: Kistik fibrozis transmembran reglatur gen
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
SOD	: Sfinkter oddi disfonksiyonu
ACCR	: Amilazın kreatin klirensine oranı
PAP	: Pankreatit ilişkili protein
TAP	: Tripsinojen aktivasyon peptidi
PMN elastaz	: Polimorf nuklear elastaz
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama-glutamil transferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
pO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
ARDS	: Akut respiratuar distress sendromu
ADBG	: Ayakta direk batın grafisi
PA-AC	: Posterior anterior akciğer grafisi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
AST	: Aspartat aminotransferaz
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
APACHE II	: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme
VKI	: Vücut kitle indeksi
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Birliği
MODS	: Multipl Organ Disfonksiyon Skoru
SOFA	: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme

SAA	: Serum amiloid A
ALT	: Alanin aminotransferaz
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
YB	: Yoğun bakım
APACHE-O	: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme - obezite
ACEİ	: Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Angiotensin reseptör blokörü
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

1. GİRİŞ

Akut pankreatit pankreasda normalde inaktif bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı gelişen inflamasyon ve karın ağrısı ile karakterize bir klinik tablodur.(1)

Akut pankreatit olguları genelde ılımlı ve kendini sınırlayan bir tablo olan ödematöz pankreatitten ciddi ve sistemik komplikasyonlarla seyreden nekrotizan pankreatite kadar değişen bir dağılıma sahiptir.(2) Nekrotizan pankreatitin tüm pankreatitlerin %10-20' sini oluşturduğu söylenebilir.

Akut pankreatit %5-10 mortaliteye sahip sık görülen bir hastalıktır. İnsidansı ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte İngiltere'de 5.4/100000/yıl ABD'de 79.8/100000/yıldır. Bu sonuçlardan yola çıkarak yılda 183000 yeni akut pankreatit vakası geliştiğini söyleyebiliriz.(2)

Akut pankreatitte çoklu organ hasarı ve sistemik komplikasyonlar genelde lokal inflamatuvar yanıtın sitokinlerin temel rol oynadığı sistemik inflamatuvar yanıtı açması ile oluşur. Bu nedenle hastalığın ciddiyetini erken dönemde saptamak önemlidir.

Günümüzde pankreatit ile ilgili çalışmalar pankreatit atağının ciddiyetini ortaya koyacak klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerini saptama, çeşitli skorlama sistemleri ve yeni serum göstergeleri üzerinde yoğunlaşmıştır.C reaktif protein (CRP) nin 48. saat değerinin 15 mg/dl üzerinde olmasının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır.(3) Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilgili temel bir çalışma bulunmamakta fakat eldeki birkaç çalışmanın verilerinde net bir ilişki saptanamadığı bildirilmektedir.(4-5)

Bu çalışmada hafif-ödematöz pankreatit ile şiddetli-nekrotizan pankreatit ataklarını ayırmada belli aralıklarla (1.gün, 2.gün ve 7.gün) bakılan ESH ve CRP değerlerinin, çeşitli laboratuvar göstergelerinin, klinik ve radyolojik skorlama sistemlerinin yararını ortaya koymak amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Akut pankreatit

2.1.1 Tarihçe

Tarihin en önemli hükümdarlarından Büyük İskender'in (MÖ 856-823) 33 yaşında yoğun alkol tüketiminin olduğu yemekli bir eğlenceden sonra karın ağrısının başladığı ve akut nekrotizan pankreatite bağlı 10.günde öldüğü idda edilmektedir.

İlk kez M.Ö. 300'lerde Herophilus pankreası tanımlamış bundan 400 yıl sonrada Rufus organa pankreas ismini vermiştir. 1856'da Claude Bernard pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte ederek deneysel pankreatit modeli oluşturmuş. 1887'de Friedreich alkol ile akut pankreatit arasındaki bağlantıya dikkat çekmiş ve 1901'de Ope safra taşları ile akut pankreatit ilişkisini tanımlamıştır.

1929'da Elman serum amilaz düzeyinin akut pankreatit vakalarında yükseldiğini göstermiş,1984'de Sanfey ve arkadaşları deneysel akut pankreatit modelinde serbest oksijen radikallerini elimine eden superoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin yararını gösteren bir çalışma yayınlamıştır.

20. yüzyılın ilk yarısında şiddetli akut pankreatit olgularında cerrahi tedavi seçenekleri ön plana çıkmış fakat yüksek mortalite nedeni ile bu yaklaşım ikinci yarıda terkedilmiştir.

1980'lerin ortalarında bilgisayarlı tomografi ve CRP düzeyi ile nekrozu cerrahi eksplorasyon yapmadan tanımlama fikri önem kazanmıştır.

21.yüzyılda ise akut pankreatit patofizyolojisi ve tedavisine yönelik bir çok çalışma bulunmakta ve pankreatit şiddetini saptamaya yönelik çeşitli skrolama sistemleri ve laboratuvar göstergeleri üzerinde durulmaktadır.

2.1.2 Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit pankreasın karın ağrısı ve artmış pankreas enzimleri ile karakterize inflamatuvar hastalığıdır. Safra taşları, alkol, travma, sistemik enfeksiyonlar ve hatta kalıtsal faktörler hastalık gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Sepsis, septik şok ve organ yetmezlikleri (özellikle böbrek yetmezliği) akut pankreatiti önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı patoloji olarak gündemde tutulmaktadır. İnsidansı açısından ülkemizde sağlıklı verilere ulaşılamamakla beraber İngiltere’de 5.4/100000/yıl ABD’de 79.8/100000/yıl kadardır. Mevcut olguların %10 ile %20 kadarının ciddi seyirli olduğu bilinmektedir.

2.1.3 Pankreas Fizyolojisi ve Akut Pankreatit Patogenezi

Pankreas günde yaklaşık yirmi enzim ve zimojen içeren 1500-3000ml alkali (pH>8) sıvı sekrete eder. Duodenum ve jejunum kökenli kolesistokinin (CCK) yağ asitleri, esansiyel aminoasitler ve gastrik asid uyarısı ile salınır ve enzimden zengin pankreas salgısını uyarır. Safra tuzları da pankreas salgısını uyarmaktadır.

Enzim sekresyonu asiner hücre aracılığıyla olur. Amilolitik (amilaz), lipolitik (lipaz, fosfolipaz A, kolesterol esteraz...), proteolitik (tripsin, kimotripsin gibi endopeptidazlar ve karboksipeptidaz ve aminopeptidaz gibi ekzopeptidazlar ve elastaz) enzimler salınır. Duodenal mukozadan salınan enterokinaz tripsinojeni tripsine çevirir tripsin diğer proteolitik enzimleri zincirleme olarak aktive eder. Enzimler alkali pH’da en yüksek etkiye sahiptir. CCK asiner hücreyi parasempatik sistem aracılığıyla uyarır.

Pankreas otosindirimden enzimleri prekürsor formlarında paketleyerek ve proteaz inhibitörlerini sentezleyerek korunur.(2,6)

Presipitan faktörlere sahip hastaların çok az bir kısmında pankreatit geliştiği bilinmektedir. (safra kesesi taşı olanların %3-7’si, alkoliklerin %10’u, hiperkalsemisi olanların sadece birkaçı) (7-8) Bu predispozan faktörlerin nasıl pankreatite yol açtığına dair bazı hipotezler ortaya atılmıştır.

Örnek olarak alkolik pankreatitte asiner hücrelerin zimojenlerinin CCK tarafından aktivasyona duyarlılaşması, CCK'nın transkripsiyon faktörler, nükleer faktör B ve aktive edici protein 1'in aktivasyonu üzerindeki etkisinin artması, asetaldehid gibi toksik metabolitlerin etkisi, pankreasın coxsackie B virusunun toksik etkilerine duyarlılaşması üzerinde durulmaktadır.(9) Bilier pankreatitte safra kesesi taşlarına bağlı ampullanın geçici obstruksiyonu ve buna bağlı safra reflüsü sorumlu tutulmaktadır.(10) Hiperlipidemide ise toksik konsantrasyonlara ulaşan ve trigliseridlerden salınan serbest yağ asitleri sorumlu tutulmaktadır.(11)

Pankreas kendini korumak ve aktive tripsinojeni uzaklaştırmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü (PSTI/SPINK1) tripsine bağlanıp aktivitesini %20 azaltabilir.(12) Mezotripsin ve enzim Y de tripsin lizisi ve inaktivasyonunu sağlar. İnterstisyumda bulunan alfa 1-antitripsin ve alfa 2 makroglobulin gibi non spesifik proteazlar da savunmada etkilidir.

Pankreatit gelişiminde rol oynayan mekanizmalardan belkide en önemlisi sentezleri devam ederken pankreas enzim sekresyonunun durmasıdır bu da proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonuna yol açar.(13) Asiner hücreler içindeki unstabil vakuollerde katepsin B gibi lizozomal enzimler ve tripsinojen gibi sindirim enzimleri birlikte bulunmaktadır. Vakuoller parçalanınca büyük miktarda aktif tripsin ortama salınır.(14) Sonuç olarak diğer pankreatik enzimler (fosfolipaz, kimotripsin, elastaz) aktive olur. Otosindirim gerçekleşir ve bu da ortama daha çok pankreas enzimi salınımına yol açar. Katepsin B aktivitesini azaltarak pankreatit gelişiminin önlenebileceğinin öne süren yayınlar bulunmaktadır.(15) Enzim salınımına bağlı vasküler endotelyum ve interstisyumda hasarlanma böylece vasküler permeabilitede artış ve ödem oluşur. Lökosit göçü, sitokin salınımı ve buna bağlı gelişen oksidatif stres süreci ilerletir.(16) İndium-111 işaretli lökositlerle yapılan sintigrafik çalışmalarda erken evre pankreatitte ciddi düzeyde makrofaj ve polimorf nüveli lökosit göçü olduğu saptanmıştır.(17)

Sonuçta ortama inflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6) araşidonik asit metabolitleri (prostoglandinler, PAF, lökotrienler), proteolitik ve lipolitik enzimler salınır. Vasküler permeabilite artar, tromboz ve hemoraji oluşumuna eğilim artar ve nekroz oluşabilir. Niye %80 hastada hafif ödematöz pankreatit gelişirken %20 hastada nekrotizan pankreatit geliştiği henüz net değildir.

Ciddi seyirli pankreatit olgularında gelişen organ yetmezliklerinin daha çok pankreas enzimleri ve TNF, PAF gibi sitokinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. (18) Hipokalseminin ise sabunlaşma nekrozu, hormonal imbalans (parathormon, kalsitonin, glukagon) ve kalsiyumun serbest yağ asitleri ve albumine bağlanması sonucu olduğu düşünülmektedir. Nekrotizan pankreatitlerin yarısında organ yetmezlikleri ve büyük çoğunluğunda hipokalsemi gelişir fakat gelişen organ yetmezliklerinin nekrozun derecesi ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (19) Bakteriyel translokasyonu önleyen intestinal bariyerin bozulması enfeksiyonlara lokal ve sistemik reaksiyonlara eğilimi artıran bir diğer faktördür.(20)

Akut pankreatitte genetik mutasyonların da patogeneze de etkili olabileceği düşünülmüş, hereditör pankreatitli hastalarda pankreatik zimojenlerin erken aktive olduğu gösterilmiştir. Otozomal dominant formda katyonik tripsinojen geninin exon 2 (N291) ve exon 3 (R122H) kısmında mutasyon saptanmıştır.(21) R122H mutasyonunda lizise dirençli ve aktif tripsin oluşmaktadır. Katyonik tripsinojen geninde de A16V, D22G, K23R mutasyonları tanımlanmış fakat hangi mekanizmalarla akut pankreatit yaptığı netliğe kavuşturulamamıştır.

Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü (SPINK1/PSTI) ve CTFR(kistik fibrozis transmembran regülatur gen) mutasyonları da ailesel pankreatit olgularında saptanabilen mutasyonlardandır. SPINK 1 mutasyonları genel popülasyonda %2 oranında bulunur ve akut pankreatitte prognostik öneme sahip olabilir.(22) İdiopatik kronik ve akut tekrarlayıcı pankreatit olgularının %2-37 sinde en az bir allelde CTFR mutasyonu saptanmıştır. Akut biliyer ve alkole bağlı pankreatit olgularında ise CTFR gen mutasyonu oranları %0-5 yani genel popülasyon ile aynıdır. Ama bu mutasyonun nasıl bir mekanizma ile pankreatite yol açtığı henüz netleştirilememiştir. Açıklamalardan biri bu mutasyonun daha konsantre ve asidik bir pankreas sekresyonuna yol açtığı ve bunun da duktal obstruksiyon ve asiner hücre fonksiyonunda bozulma ile ilişkili olduğudur.(23-24-25)

2.1.4 Etyoloji

Akut pankreatit olgularının %80'inden fazlasında temel olarak iki neden karşımıza çıkar: safra yolu taşları ve alkol. Etyolojide rol oynayan nedenler tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1: Akut pankreatitte etyolojik faktörler

Sık nedenler	Sık olmayan nedenler	Nadir nedenler
Bilier pankreatit (mikrolitiazis dahil)	Vasküler nedenler ve vaskülitler	İnfeksiyonlar (kabakulak, Cocksackie virus, sitomegalovirus, ekovirus ve parazitler)
Alkol (kronik veya akut alkolizm)	Bağ doku hastalıkları ve trombotik trombositopenik purpura (TTP)	Otoimmün (ör: sjögren sendromu)
Hipertrigliseridemi	Pankreas kanseri	
Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP)	Hiperkalsemi	
Travma/Postoperatif	Periampuler divertikulum	
İlaçlar (azatiopirin, 6- merkaptopurin, sülfonamidler, östrojen preperatları, tetrasiklin, valproik asit, anti-HIV ilaçlar)	Pankreas divisum	
Sfinkter oddi disfonksiyonu(SOD)	Hereditör pankreatit	
	Kistik fibrozis	
	Böbrek yetmezliği	

2.1.4.1 Bilier Pankreatit

Ülkemizde bilier pankreatit sanayileşmiş ülkelere oranla çok daha sık görülmektedir. Retrospektif bir çalışmada bu oran %80' in üzerinde saptanmıştır. Geri kalan akut pankreatitlerin çoğunu ise alkol, idiyopatik ve ilaca bağlı gelişen akut pankreatitler oluşturmaktadır. Ortak kanal hipotezine göre safra ve pankreas kanallarının hemen aşağısında gerçekleşecek bir obstruksiyon sonrasında safra akımı pankreas boyunca ilerlemekte ve pankreas dokusu da safra tuzlarının deterjan etkilerine bağlı hasar görerek inflamatuvar bir sürece gitmektedir.(10) Bir başka hipoteze göre safra taşları oddi sfinkter mekanizmasını geçici olarak bloke etmekte ve aktive sindirim enzimleri pankreatik kanala geçmektedir.

2.1.4.2 Alkolik Pankreatit

Kronik alkolizm akut pankreatitin önemli nedenlerindendir. Başlıca patogeneizde alkol ve metabolitlerinin toksik etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda 10 yıl ve üzerinde alkol kullanım öyküsü vardır. Eğer hastada alkol kullanım öyküsü varsa ve başka bir etken gösterilemiyorsa ilk pankreatit atağının alkole bağlı pankreatit olduğu kabul edilir fakat bu kronik pankreatitin ilk akut atağı da olabilir.

2.1.4.3 ERCP Pankreatiti

Yeni görüntüleme yöntemlerinin devreye girmesine karşın safra yolu ve pankreas kanalının pek çok patolojisinde en önemli cerrahi-dışı girişimsel yöntem ERCP'dir. En deneyimli merkezlerde bile işlem sonrasında genelde hafif formda olmak üzere %10 ile 20 oranında pankreatit gelişebilir. Yalnızca sfinkterotomi yapılan olgularda bu oran daha düşüktür.

Bir nedene bağlanamayan tekrarlayıcı akut pankreatit ataklarında ise mutlaka ortaya konamamış bilier bir patoloji (öz. çamur, mikrolitiazis..), ilaçlar, hipertrigliseridemi, pankreas divisum, pankreas kanseri, SOD ve kistik fibrozis gibi nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.5 Tanı

Akut pankreatitte major semptom karın ağrısıdır. Hemen hemen her hastanın karın ağrısı yakınması vardır. Ağrının şiddeti hafif tolere edilebilir epigastrik hassasiyetden ciddi karın ağrısına kadar değişen şiddetde olabilir. Ağrı genelde epigastrium ve paraumbulikal bölgede lokalizedir ve genelde sırta daha nadir olarak göğüs paraumbulikal bölge ve alt abdomene yayılabilir. Ağrı supin pozisyonda daha şiddetlidir. 6-8 saatde çözülen bilier kolik ağrısının aksine pankreatite bağlı ağrı günlerce sürebilir. Çoğunlukla ani ortaya çıkar 10-20 dakika içinde pik yapar. Ağrısız pankreatit %5-10 oranında görülür genelde postoperatif durumlar (öz. renal transplantasyon), periton diyaliz hastaları ve lejyoner hastalığında ağrı olmayabilir. Bulantı ve kusma, gastrik ve intestinal hipomotilite ve kimyasal peritonite bağlı abdominal distansiyon sık karşılaşılan bulgulardır.

Sarılık yaygın bir bulgu olmamakla birlikte pankreas başında gelişen ödeme bağlı görülebilir. Şok ve buna bağlı bulgular nadirdir. Hastaların %10-%20'sinde pulmoner semptomlar (bazallarda raller, plevral effüzyon, ateleketazi...) gelişebilir. Barsak sesleri genelde azalmış veya yoktur. Hemoperitonuma bağlı umbilikus çevresinde (cullen belirtisi) ve paraumbulikal bölgede morarma (turner belirtisi) nadir görülür ve ciddi nekrotizan pankreatit belirtileridir.(2)

2.1.5.1 Laboratuvar Göstergeleri

Akut pankreatit tanısı genelde yüksek serum amilaz ve lipaz seviyelerinin saptanması ile konur normalin 3 katı ve üzeri değerler eğer tükrük bezi hastalığı, barsak perforasyonu/infarktı dışlanırsa anlamlıdır. Yine de serum amilaz yüksekliği ile hastalık ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. 6-12 saat içinde yükselir 48-72 saat sonra klinik bulgular devam etse de serum amilaz düzeyleri normale dönme eğilimindedir. Yarı ömrü yaklaşık 10 saatdir. Yine de serum amilazını yükselten diğer nedenler göze alınmalıdır. Tablo-2 de hiperamilazemiye yol açan nedenler belirtilmiştir.

Tablo 2: Hiperamilazemi nedenleri

Pankreatik nedenler	Pankreas dışı nedenler	Diğer abdominal nedenler
Akut pankreatit Kronik pankreatit Pankreatit komplikasyonları (psödokist, asit, nekroz, abse) Pankreas travması Pankreas kanseri	Böbrek yetmezliği Tükrük bezi hastalıkları (kabakulak, taş, maksilofasial cerrahi..) Tümörler(akciğer kanseri, özofagus kanseri, meme ve over kanseri..) Makroamilazemi Yanıklar Diabetik ketoasidoz Gebelik Renal transplantasyon Serebral travma İlaçlar(morfin..)	Bilier patolojiler (kolesistit, koledokolitiazis) Perfore peptik ülser İntestinal obstruksiyon Rüptüre ektopik gebelik Peritonitler Aort anevrizması Kronik karaciğer hastalığı Postoperatif

Amilazüri olmadan serum amilazındaki kronik yükseklikler makroamilazemiye düşündürür. Bu serum amilazının anormal serum proteinlerine bağlanarak bir makroamilaz kompleksi oluşturmasından kaynaklanır.(26)

P-izoamilazı normal serum amilazının %30-50'sini oluşturur ve ölçümü pankreatit açısından daha önemlidir.

Üriner amilaz ölçümü de yararlı olabilir. Pankreatitte amilazın idrara ekskresyonunda artış olur. ACCR amilazın kreatin klirensine oranı normalde %3 iken pankreatitte %10'a kadar yükselebilir.(27)

Serum lipaz seviyeleri de amilaz ile birlikte yükselir. Duyarlılığı %85 ile % 100 arasında değişir. Serum amilaz ve üriner amilazdan daha özgündür.(28) Daha erken yükselir ve daha geç düşer. Yüksek serum lipaz/tripsin değeri genelde akut pankreatit için tanısaldır. Pankreatiti nonpankreatik hiperamilazemiden ayırmada da yararlıdır. Peritoneal veya plevral sıvıda artmış amilaz düzeyi de >1500nmol/L (5000 IU/dl) ayırıcı tanıda yararlıdır. Fakat amilaz ve lipaz takibi klinik gidiş ve prognoz hakkında bilgi vermez.(29)

Amilaz ve lipaz dışında pankreatit sırasında diğer pankreatik enzimler; fosfolipaz A, tripsin, karboksilester lipaz, karboksi peptidaz A, kolipaz da açığa çıkar. Yine de bu enzimlerden hiçbirinin tek başına ya da birlikte değerlendirilmelerinin amilaz ve lipaza üstünlüğü gösterilememiştir. Üriner ve serum tripsinojen 2 düzeyinin özellikle ERCP hastalarında tanıya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.(30)

Pankreatit ilişkili protein (PAP) normal pankreasda ölçülemeyen ama pankreatitte arttığı gösterilen bir ısı şok proteinidir. Yine de akut pankreatit tanısında konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü gösterilememiştir.(31)

Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP) akut pankreatitide önemli bir diğer laboratuvar parametresidir. Tripsinojenden aktif tripsini oluşturan 5 aminoasitlik bir peptiddir. Tripsin aktivasyonu patogeneizde erken bir olay olduğu için TAP düzeyinin akut pankreatiti erken saptamada yararlı olabileceği ve üriner TAP düzeyinin pankreatit ciddiyetini saptamada kullanılabileceği düşünülmüştür.(32)

IL-6, IL-8, IL-10, TNF, PMN elastaz ve CRP gibi immunolojik markerlarda ciddi seyirli pankreatiti saptamada yararlı olabilir.

Lökositoz genelde 15000 - 20000 arası bir değerdedir. Hemokonsantrasyon prognoz açısından da önemli bir bulgudur ve şiddetli vakalarda %50 gibi yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir (peritoneal boşluk ve retroperitoneal alana sıvı kaçıışı nedeni ile)

Azalmış insulin salınımı, artmış glukagon salınımı ve artmış adrenal glukokortikoid ve katekolaminlere bağlı plazma glukoz düzeylerinde artış görülür.

Hipokalsemi hastaların %25inde meydana gelir patogenezi henüz yeterince anlaşılamamıştır. İntraperitoneal alanda sabunlaşma nekrozuna bağlı kalsiyum birikimi en çok kabul gören teoridir.

Alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) seviyeleri bilirubin düzeyine paralel geçici olarak yükselebilir.

Belirgin laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi yüksekliği >500 IU/L genelde kötü prognoz göstergesidir.

Serum albumin düzeyi düşüklüğü ($\leq 3\text{g/dl}$) %10 oranında görülür ve mortalite ile ilişkilidir.

%25 hastada $pO_2 \leq 60\text{ mmHg}$ 'dir ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) başlangıcına işaret edebilir.

2.1.5.2 Görüntüleme Yöntemleri

Akut pankreatit tanısında kullanılan radyolojik yöntemler genel olarak ayakta direk batın grafisi (ADBG), PA-AC grafisi ve abdomen BT' dir. Batın USG özellikle

bilier pankreatiti saptamada yararlı olabilir. MRG son zamanlarda nekrozu saptama ve diğer sıvı koleksiyonlarından ayırmada öne çıkmaya başlamıştır. MRCP ise koledok taşını saptamada yararlıdır.

ADBG: Obstruksiyonu ve ince barsak perforasyonunu ayırt etmede yararlıdır. Hafif ödematöz pankreatitte hiçbir bulgu olmazken ciddi vakalarda ince barsağın bir kısmına lokalize ileus (sentinal loop belirtisi) veya kolonda kesilme (cut-off) belirtisi görülebilir. Generalize ileus da görülebilir.

PA-Akciğer grafisi: Hastaların 1/3'ünde hemidiyafragma elevasyonu, plevral effüzyon, bazal atelektazi, pulmoner infiltrasyon ve ARDS'ye kadar değişen bulgular gözlenebilir.(33) Sol tarafta ya da bilateral effüzyon olması komplikasyon riskinde artış ile ilişkilidir.(34)

Abdomen USG: Diffüz ödemli hipoekoik pankreas akut pankreatitin klasik ultrason görüntüsüdür. Ayrıca bilier pankreatitte safra kesesi taşlarını saptamada yararlıdır. Daha nadir görülen bulgu pankreasda fokal hipoekoik alanların görülmesidir. %25-35 hastada pankreas gaz nedeni ile net değerlendirilemez.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Akut pankreatit tanısında ve komplikasyonlarının saptanmasında en önemli görüntüleme yöntemidir. Eğer mümkünse tüm hastalara oral kontrast madde ve renal fonksiyonlar değerlendirildikten sonra intravenöz kontrast madde verilerek BT çekilmelidir. Enfekte kist ya da nekroz varlığında BT eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile kültür alınabilir.

Günümüzde pankreatit ciddiyetini saptamada BT temelli Baltazar skoru sistemi geliştirilmiştir(tablo-3):

Tablo 3: Balthazar skoru sistemi-BT şiddet indeksi

	Bulgu	Puan
Akut pankreatit derecesi	Normal pankreas	0 (grade A)
	Pankreasda ödem	1 (grade B)
	Pankreas ve peripankreatik yağ dokusunu tutan ödem	2 (grade C)
	Tek sıvı koleksiyonu veya flegmon	3 (grade D)
	İki veya daha fazla sıvı koleksiyonu veya flegmon	4 (grade E)
Nekroz derecesi	Nekroz yok	0
	Pankreasın 1/3 veya daha azında	2
	Pankreasın 1/2 veya daha azında	4
	Pankreasın 1/2'den fazlasında	6

Bu skarlama sistemine göre hastaya 0 dan 4 e kadar puan verilir (Balthazar skoru) ve bu nekroz için verilen puanla toplanınca BT  iddet indeksi bulunmuş olur, hasta en fazla 10 puan alabilir 6 puan ve üzeri ciddi pankreatit demektir.(35)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): MR, BT'e göre azalmış nefrotoksik riski akut sıvı koleksiyonu, nekroz, abse, hemoraji ve psödokist ayrımını yapmada daha yararlı olması(36), hafif akut pankreatit vakalarını BT'e göre daha iyi saptaması ve MRCP de pankreatik kanal ve safra kanallarının daha iyi görüntülenmesi nedeniyle üstündür.

2.1.6 Şiddetin Belirlenmesi

Pankreatit prognozu de i kendir, prognozu önceden  n görme morbidite ve mortalitesi yüksek hastaları ayırma önemlidir. Bu ayrımı yapmada klinik, laboratuvar, radyolojik risk faktörleri ve çeşitli skarlama sistemleri kullanılabilir. Bazı göstergeler hastanın ilk gelişinde de erlendirilebilmesine rağmen bazıları için 48 ila 72 saat geçmesi gerekebilir. İdeal bir prediktör hızlı, kolay bakılabilen, ucuz, minimal invaziv ve yüksek do rulu a sahip olmalıdır. Ne yazık ki günümüzde akut pankreatit takibinde bu özelliklerin hepsini sağlayabilen bir prediktör bulunamamıştır.

ABD'de yapılan çalışmalarda akut pankreatitin mortalitesinin %12'den %2'e d  t   gösterilmiştir. (37)

Genelde çeşitli skarlama sistemlerinin de kullanıldığı sınıflamada akut pankreatit :

1-Hafif ( demat z-interstisyel)

2-Şiddetli (nekrotizan) pankreatit olarak ikiye ayrılır. (38)

Akut pankreatitte kullanılan skarlama sistemleri:

1-Ranson skarlama sistemi:(tablo-4) Ranson tarafından 1974'de tanımlanmıştır. Üç ile be  kriterin pozitif olduğu olgu serilerinde mortalite oranları

%10-19 arasında değişmektedir. Pozitif kriter sayısı 7'nin üzerine çıktığında mortalite %50'nin üzerindedir. Prediktif değerle ilgili çalışmalarda yaygın kabul gören eşik değer 3 puandır. 11 kriterin de kaydedilme zorunluluğu ve prognozu tayin için 2 tam günün geçmesi gerekmesi skarlama sistemi ile ilgili en önemli sorundur.

Tablo-4: Ranson skarlama sistemi

Başvuru anında	48.saatde
55 yaş üstü	Hematokritde %10 dan fazla düşüş
Beyaz küre> 16.000	Kan üre azotunda artış >5 mg/dl
Kan glukozu>200	Serum kalsiyum < 8 mg/dl
Serum LDH >350	Baz açığı >4 mEq/L
Serum AST >250	Sıvı sekestrasyonu >6 L
	Arteriyel PO2 <60mmHg

2-Atlanta kriterleri: 1992 yılında Atlanta Sempozyumu'nda belirlenmiş ve Bradley tarafından popularize edilmiş bu kriterler aşağıda sunulmaktadır. Bir veya fazlası varsa pankreatit şiddetli pankreatit olarak nitelendirilebilir.

-Ranson skoru başlangıçta ≥ 3 (veya 48 saat içinde)

-Apache II skoru herhangi bir zamanda ≥ 8

-Bir veya daha fazla organ yetmezliği (*şok –sistolik TA <90 mmHg *pulmoner yetmezlik $paO_2 \leq 60$ mmHg *serum kreatini>2 mg/dl *gis kanama >500ml/24 saat*DIC(trombositopeni-hipofibrinojenemi) *ciddi hipokalsemi(<7.5)

-Bir veya daha fazla lokal komplikasyon(abse-psödokist-nekroz)

3-APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) skarlama sistemi:

Vital bulgular ve özgün laboratuvar göstergeleri gibi çok sayıda değişken kullanılır ve o ana özgü şiddet skoru hesaplanabilir. Çok sayıda çalışmada skoru 8

ve üzeri olduğu akut pankreatit olgularının daha şiddetli seyrettiği gözlemlenmiştir. Apache II skorlamasında dikkate alınan parametreler aşağıda sunulmuştur.

- Ateş
- Kan basıncı
- Kalp hızı
- Solunum sayısı
- P02(arteryel)
- Serum sodyumu
- Serum potasyumu
- Serum kreatini (böbrek yetmezliği varlığına göre hesaplama değişmektedir)
- Hematokrit yüzdesi
- Lökosit sayısı
- Serum bikarbonatı
- Yaş
- Yandaş hastalıkların bulunması
- Glasgow koma skoru(15 iken 0, 3'e doğru azaldıkça puan artıtılır)

4-Glasgow skarlama sistemi: İmrie'nin önerdiği ve İngiltere'de kullanılan sistemde Ranson sistemindeki baz açığı, hematokrit düzeyindeki düşme ve sıvı kaybı çıkarılmış ve yerine serum albumin düzeyi kriter olarak eklenmiştir.

- Yaş >55
- Lökosit>15000/mm³
- Glukoz>180 mg/dl
- LDH>600IU/L
- BUN >45 mg/dl
- Kalsiyum<8 mg/dl
- Albumin<3.2g/dl
- P02<60mmHg

Ranson skorunun >=3, Apache II skorunun>=8, Atlanta skorunun >=1 ve Glasgow skorunun >=3 olması şiddetli pankreatiti düşündürür. Aslında özetle organ

yetmezliği (respiratuar,kardiyovasküler, renal, gastrointestinal...) veya lokal komplikasyonlar (abse,psödokist,nekroz..) gözlenen pankreatit şiddetli pankreatit olarak sınıflandırılabilir.

Genelde ataklar hafiftir ve klinik tablo beş yedi gün içinde düzelir. %10-20 kadarı şiddetli seyreder. Şiddetli pankreatit lokal ve sistemik komplikasyonlar ve %17 oranında mortalite ile ilişkilidir.(39)

2.1.6.1 Klinik, Laboratuar ve Radyolojik Risk Göstergeleri:

1-Yaş: Çeşitli çalışmalarda yaşın prognostik önemi üzerinde durulmuştur fakat sınır değeri 55-75 yaş arası değişmektedir. 75 yaş ve üzeri olanların iki hafta içinde daha gençlere göre 15 kat ölüm riski olduğu gösterilmiştir.(40)

2-Alkolik pankreatit: Bazı çalışmalarda alkolizme bağı pankreatit gelişen hastalarda nekroz ve entübasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

3-Obezite: Birçok çalışmada obezitenin (vücut kitle indeksinin (VKİ) 30'un üzerinde olması) akut pankreatit için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 739 hastayı kapsayan bir metaanalizde obez hastalarda akut pankreatitin, sistemik komplikasyonların, lokal komplikasyonların ve mortalitenin daha sık olduğu belirtilmiştir.(41)

Obezitenin hangi mekanizmalarla akut pankreatite yol açtığı konusunda çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır,bunlardan birincisi obez hastaların pankreasında inflamasyon artışı olması ikincisi pankreas içi ve çevresindeki yağ dokusunun dolayısı ile nekrozun görüldüğü alanın daha fazla olması üçüncüsü bu hastalardaki hepatik disfonksiyonun inflamatuvar sitokinlerin detoksifikasyonunu etkileyerek daha ciddi bir sistemik inflamatuvar yanıtı neden olması dördüncüsü ise ventilasyon perfüzyon oranının bozulması ile ilişkili hipoksinin pankreatik oksijenasyonu bozması ve pankreatik hasara neden olmasıdır.(42)

Kemirgenler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda akut pankreatitli obez modellerde morbidite ve mortalitenin arttığı ve leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin dolaşımda daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir.(42)

4-Organ yetmezliği: Daha önceden var olan veya pankreatit sonrası gelişen organ yetmezliği hastanede kalış süresi ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyen bir diğer faktördür. Yapılan bir çalışmada 72 saat içinde gelişen organ yetmezliği artış gösteren pankreatik nekroz ve mortalite ile %42 oranında ilişkili bulunmuştur.(43)

5-Hemokonsantrasyon: Akut pankreatit üçüncü boşluklara sıvı kaybına bu da hematokrit seviyesinde artışa yol açar. Hemokonsantrasyonun bir laboratuvar risk göstergesi olup olmadığına ilişkin çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (44-45) ama buna rağmen başlangıç ve 24.saatde normal yada düşük hematokrit seviyesine sahip hastaların daha ılımlı bir klinik gidişe sahip olduğu düşünülmektedir.

6-C-Reaktif protein (CRP): CRP interlökin 1(IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) salınımına yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır.CRP'nin ilk başvuru, 24, 48 ve 72. saatdeki ölçümlerinin önemini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bir derlemede 48.saatde bakılan CRP düzeyinin sınır değeri 150 mg/L alındığında duyarlılığı %80 özgüllüğü %76, pozitif prediktif değeri %67, negative prediktif değeri %86 saptanmıştır.(46) Steril nekroz ile enfekte nekroz ayırımında CRP'nin önemine değinen bir diğer çalışmada sınır değeri 81mg/L olarak saptanmıştır.(47) 175 akut pankreatit vakasını inceleyen Apache II skorunun 8 ve üzeri olduğu vakaları ciddi pankreatit olarak değerlendiren bir diğer çalışmada ise CRP değerinin 19.5 mg/dl ve üzerinde olmasının nekroz varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada nekroz varlığı ve diğer skorlama sistemleri ile şiddetli pankreatit arasında bir ilişki saptanamamıştır. (48) Başka bir çalışmada ise ranson skoru, laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile kıyaslandığında ciddi pankreatit vakalarının saptanmasında CRP nin daha değerli olduğu belirtilmektedir. (48.saat CRP düzeyi sınır değeri 8mg/dl alındığında) (4)

Günümüzde pankreatit şiddetini saptamada Apache II skoru ile birlikte 48.saat bakılan CRP düzeyinin önemine inanılmaktadır fakat sınır değeri çeşitli çalışmalarda 100 ila 210 mg/l arasında değişmektedir.(49-50) yine 72.saat CRP düzeyi normalin 10 katı ve üzerinde ise bunun BT skorlama sistemi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (51)

Diğer taraftan CRP düzeyinin prognozu ve enfekte nekrozu saptamada yetersiz olduğunu savunan çalışmalarda bulunmaktadır.(52) Apache II skoru 9 ve üzerinde

saptanan ciddi pankreatit vakalarıyla yapılan bir çalışmada IL-8 düzeyi ile kıyaslandığında CRP düzeyinin prognozu saptamada yetersiz olduğu gösterilmiştir. (53)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) temelli bir çalışma olmamakla beraber yapılan bir çalışmada prognoz ile ilişkili olamadığı belirtilmemiştir. Fakat çalışmanın verileri yetersizdir.(4)

7-Diğer serum ve idrar göstergeleri:

Üriner tripsinojen aktivasyon peptide(TAP): Tripsin aktive olduğunda tripsinojenin amino ucundan ayrılır . Avrupa kaynaklı bir çalışmada ilk 24 saat içinde bakılan üriner TAP düzeyinin %58 duyarlılık ve %73 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.(54)

Prokalsitonin: En hızlı yükselen akut faz reaktanıdır ve ciddi pankreatiti saptamada %86 oranında doğru sonuç verdiği gösterilmiştir.(54)

IL-6: Fibrinojen, serum amiloid A (SAA) ve CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezlenmesinde temel mediatördür. İlk 24 saat içinde bakılan IL-6 düzeyinin akut pankreatit şiddetini göstermede CRP ve Apache II skoruna üstün olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır.(55)

TNF-alfa: Asiner hücrelerde eksprese olan ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin düzenlenmesinde anahtar role sahip bir sitokindir. Ama hızlı klirens sahip olduğu için IL-6 ve benzeri sitokinlere göre daha az kullanılabilir bir göstergedir.(53) Bu yüzden yeni çalışmalar soluble TNF-alfa reseptör (Stnfr) düzeyi üzerinde durmaktadır ve bir çalışmada bu markerın şiddetli pankreatiti %96 gibi yüksek bir duyarlılık ile saptayabildiği gösterilmiştir.(56)

Pankreatit ilişkili peptide (PAP), Prokarboksipeptidaz B, SAA, antitrombin III, IL-1, PNE ve bunlara benzer göstergeler üzerindeki çalışmalar da devam etmektedir.

8-Plevral effüzyon varlığı: İlk 24 saatde PA-AC grafisinde plevral effüzyon saptanması nekroz varlığı ve organ yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir.(57)

İngiliz akut pankreatit kılavuzuna göre ilk 48 saatde pankreatiti şiddetini saptamak için şu parametrelere dikkat edilmesi gerekmektedir: (58)

- Başlangıçta:
- Klinik tablonun ciddi olması
 - Vücut kitle indeksinin >30 olması
 - Plevral effüzyon varlığı
 - Apache II skorunun >8 olması
- 24 saat sonra :
- Klinik tablonun ciddi olması
 - Apache II skorunun >8 olması
 - Glasgow skorunun 3 ve üzeri olması
 - Organ yetmezliği bulgularının ortaya çıkması
 - CRP>150 mg/L
- 48 saat sonra:
- Klinik tablonun ciddi olması
 - Glasgow skorunun 3 ve üzeri olması
 - CRP>150 mg/L
 - 48 saatdir devam eden organ yetmezliği bulguları
 - Multipl ve progresif organ yetmezliği bulguları

AGA (American Gastroenterological Association) kılavuzuna göre:

- Hastalık ciddiyetini saptamada Apache II skoru (sınır değer 8 ve üzeri alınarak) kullanılmalıdır.
- Ciddi hastalık geliştirme potansiyeli olan ve diğer ciddi komorbid durumları olan hastalar yoğun ve ileri bakım birimlerinde izlenmelidir.
- Ciddi hastalık geliştirme potansiyeli olan (Apache II ≥ 8) ve 72 saat içinde organ yetmezliğine giren hastalara 72 saat sonra nekrozun derecesini saptama amaçlı BT çekilmelidir.
- Bazı laboratuvar göstergeleri klinik gidişi belirleme amacı ile kullanılabilir bu göstergenin 48.saat bakılan CRP>150 mg/L olması tercih edilebilir.

Özet olarak akut pankreatiti ciddiyetini saptamada henüz ideal bir laboratuvar göstergesi yoktur. Yinede hastalık semptomları başladıktan 48 saat sonra bakılan CRP düzeyinin (sınır değer 150 mg/L) nekrozu saptamada %80 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile diğer göstergelerin önüne çıktığı görülmektedir.(59)

Ayrıca şiddeti saptamak için çeşitli skarlama sistemleri gelişmiştir. Ranson ve Glasgow skorlarının hesaplanabilmesi için 48 saat geçmesi gerekmektedir. Apache II

skoru ise günlük olarak hesaplanabilmektedir ve şiddeti saptamada daha değerli olduğunu gösteren yayınlar vardır. Apache II skoruna obezitenin de eklenmesi ile oluşan Apache-O skora sisteminin üstünlüğünü savunan Johnson ve ark. bir çalışması bulunmakla beraber bazı kaynaklar da bunun aksini göstermektedir. Ayrıca diğer organ yetmezlik skora sistemlerinin (Multiple Organ Dysfunction Score(MODS) ve Sequential Organ Failure Assessment(SOFA)) kullanımının yararını savunan yayınlarda bulunmaktadır.(60)

BT akut pankreatitte pankreatik nekrozu ve ekstrapankreatik inflamasyonu saptamada halen en tercih edilen yöntemdir. İyonik kontrast maddenin pankreatit prognozunu olumsuz etkileyebileceğine dair yayınlar olmakla beraber ilişki net ortaya konulamamış bunun daha çok böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Her ne kadar nekrozun ne kadar sürede oturduğu kesin olarak bilinmese ve semptomların başlangıcından en az 4 gün sonra oturduğu düşünülse de BT skora sistemleri de şiddetin saptanmasında kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda %30 ve üzerinde nekroz varlığı yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Yine de son yapılan çalışmalar BT şiddet indeksi 5 ve daha fazla olan vakaların diğerlerine göre 8 kat fazla mortalitesi, 17 kat artmış hastanede kalış süresi ve 10 kat artmış nekroztomiye gidişi olduğu gösterilmiştir. Nekrozun pankreas başını etkilediği vakalar da daha şiddetli seyretmektedir.(59) BT şiddet indeksi 0 ve 1 olan vakalarda mortalite %0 dır ve morbidite görülmemiştir, bu rakam 2'e yükselince ise mortalite yine %0 olmakla birlikte morbidite %4'e yükselmektedir. Skor 7-10 arasında ise %17 mortalite ve %92 komplikasyon oranı bildirilmektedir.(61)

2.2. İnflamasyon Göstergeleri

Akut faz reaksiyonu bir uyarın varlığında yanıt veren hücrelerden açığa çıkan sitokinlerle bir takım eş zamanlı ya da birbirini izleyen reaksiyonların gelişmesi ile karakterize olayları kapsar.

Akut faz reaksiyonu sonrası sentezi artan ve azalan proteinler Tablo-5 de verilmiştir.

Tablo 5: Akut faz yanıtına göre proteinler

Sentezi artan proteinler		Sentezi azalan proteinler
Fibrinojen	Alfa-2 makroglobulin	Albumin
Ferritin	Alfa-1 antikomotripsin	
Kompleman komponentleri	Alfa-1 haptoglobulin	
Lipoprotein	Alfa-1 antitripsin	
CRP	İmmunglobulin	
SAA	Plazminojen	
Alfa-1 glikoprotein	Faktör VIII	
Seruloplazmin	Protrombin	

Akut faz reaksiyonunda protein artışı her protein için farklı düzeydedir. Grup 1 proteinler seruloplazmin ve komplemanları içerir ve %50 artış olur. Alfa-1 glikoprotein, alfa-1 antitripsin ve fibrinojenin de aralarında bulunduğu grup 2 proteinlerde 2-4 kat kadar artış olurken CRP ve SAA'nın bulunduğu grup 3 proteinlerde 1000 kat ve üzerinde artış olur.

2.2.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH inflamatuvar aktiviteyi belirlemede oldukça yaygın olarak kullanılan ucuz ve basit bir testtir. Yaşla birlikte fizyolojik bir artış gösterir. Kadınlarda erkeklere göre, hiperkolesterolemisi olanlarda olmayanlara göre ve yüksek rakımda düşük rakıma göre daha yüksektir.(62)

ESH'nı etkileyen faktörler Tablo-6 da verilmiştir.

Tablo 6: ESH'nı etkileyen faktörler

Sedimentasyonu yükselten sebepler	Sedimentasyonu azaltan sebepler	Klinik olarak anlamlı etkilere sahip olmayan faktörler
İleri yaş Kadın cinsiyet Gebelik Anemi Eritrosit anormallikleri (Makrositoz) Teknik nedenler (Dilüsyonal problemler, numunenin sıcaklığının yüksek olması, eğimli sedim tüpü) Artmış fibrinojen seviyeleri (İnfeksiyon, inflamasyon, malignansi)	Aşırı lökositoz Polisitemi Eritrosit anormallikleri (Sferositoz, akantositoz, mikrositoz) Teknik nedenler (Dilüsyonal problemler, yetersiz karıştırma, pıhtılı numune, kısa sedim tüpü) Protein anormallikleri (Hipofibrinojenemi, hipogamaglobulinemi, hipervizkozite ile giden disproteinemi)	Obezite Vücut ısısı Yakın zamanda yemek yemiş olma Aspirin Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

ESH 20 cm uzunlukta ve 2mm çapında dikey bir tube (Westergreen) konan antikoagülanlı kandaki eritrositlerin bir saat içindeki çökme hızıdır. 50 yaş altı normal erişkinlerde bayanlarda 0-20mm/saat erkeklerde 0-15mm/saat, 50 yaş üstü bayanlarda 0-30mm/saat erkeklerde 0-20 mm/saat normal değerler olarak kabul edilir.

Çeşitli faktörlerden etkilenmesinin yanında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeni ile asemptomatik bireylerde tarama amacıyla değil, sadece semptomatik hastalarda kılavuz test olarak kullanılması gerektiğini düşünen araştırmacılar da vardır.(63)

ESH'nı yükselten ana neden inflamasyonda başta fibrinojen olmak üzere asimetrik protein moleküllerinin kanda artmasıdır. Çok yüksek ESH genelde altta yatan ciddi bir hastalığa, romatolojik hastalıklara ve maligniteye bağlı olabilir. ESH

sadece polimyaljia romatika ve temporal arteritde teşhis kriteri olarak kullanılır. Onun dışında genelde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Son dönemde yapılan bazı çalışmalar ESH'nin ortopedik protez enfeksiyonları, çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonlar ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi özgül bazı enfeksiyonların taranmasında kullanılabilecek bir araç olduğunu göstermiştir. Yine ülkemizde yapılan 500 hastalık bir çalışmada ESH'nin duyarlılığı %72.3 özgüllüğü %77.7 CRP'nin duyarlılığı %53.2 özgüllüğü %83, CRP'ye göre ESH'nin duyarlılığı %81.6 özgüllüğü %59.6 saptanmıştır. Sonuç olarak duyarlılık açısından ESH, özgüllük açısından CRP daha üstün bulunmuş iki testin birlikte kullanılması önerilmiştir.(64) CRP'nin ESH'dan daha yararlı olduğunu düşünen araştırmacılar vardır. Bu genelde akut faz yanıtının ilk 24 saati için geçerlidir 24 saatden sonra ESH daha yararlı bulunmuştur. Ayrıca ESH CRP'ye göre hala bakılması daha kolay ve daha ucuz bir testtir.

2.2.2 C Reaktif Protein (CRP)

CRP 120 kDa ağırlığında non-kovalent bağlı beş özdeş alt birimden oluşan pentraxin ailesinden prototip bir akut faz proteinidir. IL-1 ve IL-6'ya yanıt olarak karaciğerden sentezlenir. Akut faz yanıtında hızla yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski düzeylerine dönmesi, diurnal varyasyon ve yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi çarpıcı özelliklerindendir. Genelde akut faz yanıtının 6.saatinde normal sınırın üstüne çıkar ve 48.saatde pik değerine ulaşır.(65-66) Birçok mikroorganizmanın yapısında olan fosfokolin ile kalsiyum aracılıklı bağlanma kapasitesine sahiptir. Böylece C1q üzerinden klasik kompleman yolunu aktive eder. (67) Son yıllarda CRP'nin proaterojenik etkisi üzerinde de durulmaktadır.

CRP'nin yarılanma ömrü genelde sabittir fakat serum seviyesi altta yatan inflamasyonun ciddiyetine göre uzun süre yüksek kalabilir.

CRP geni 1. kromozomda 1q21-1q23 lokalizasyonunda bulunmaktadır.

CRP ilk olarak 1930'lu yıllarda bulunmuş o dönemde çok fazla rağbet görmemiş ve 1970'lere kadar semikantitatif lateks agglutinasyon yöntemi ile ölçülmüştür. 1970'li yıllardan sonra esas kullanım alanı olan inflamatuvar hastalıklarda takip edilmesi için nefelometrik ve turbidimetrik yöntemler geliştirilmiştir. Halen kabul edilen referans aralık 0-5 mg/l'dir.

Sigara içimi CRP'yi yükseltir. Egzersiz CRP'yi düşürür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP düzeyinin mevsimsel farklılık gösterdiği ve kış mevsiminde yazı göre daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir.(68) İrk ve cinsiyet farklılığına yol açmaz.

CRP düzeylerini yorumlamak gerekirse normalde <5 mg/l dir. Genelde hafif inflamasyon ve viral enfeksiyon varlığında 10-40 mg/l, aktif inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonlarda 40-200 mg/l, şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar ve yanık durumlarında ise >200 mg/l 'dir.

CRP düzeyinin genel olarak akut pankreatit şiddetini belirlemede önemli bir laboratuvar göstergesi olduğu genel kanıdır. Çeşitli çalışmalarda farklı sınır değerler saptanmakla beraber AGA bu değeri 48.saat CRP düzeyinin >150 mg/L olması şeklinde açıklamıştır.

3- HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu araştırma Ocak 2009 –Aralık 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı servisinde akut pankreatit tanısı konup yatarak tedavi görmüş 122 hasta üzerinde yürütülmüştür. Hasta ve yakınlarına gerekli bilgilendirme yapılmış ve test için rutin kan örneklemeleri dışında ek bir girişim yapılmayacağı çalışmanın hastanede kalış sürelerini etkilemeyeceği ifade edilmiştir. Hastalara kan alma işlemi sağ ya da sol antekubital venden uygulanmış, hemogram, biokimya ve sedimentasyon tüplerine kan alınmıştır. Tüm veriler prospektif olarak incelenmiştir.

Kronik pankreatit akut atağı ve ERCP sonrası pankreatit geçiren hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Daha önce başka bir merkezde veya acil serviste yatmış ve bu süreç içinde istenilen parametreler değerlendirilmemiş olan hastalar çalışmaya alınmamış yattığı süre içinde verilerin toplanmasında sorun yaşanan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Semptomların başlangıcının üzerinden 72 saatden fazla geçenler, yine ESH'nı etkileyebileceğinden 18 yaşından küçükler, gebeler, hematokrit seviyesi 30'un altı ve 50'nin üstü olan hastalar ve ek hematolojik hastalıkları olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Akut karın ağrısı nedeni ile başvuran hastalara aşağıdaki kriterlerin birkaç tanesinin birarada bulunmasına göre akut pankreatit tanısı konulmuştur:

- Epigastrik bölgede sırta vuran ağrı hissi
- Karın ağrısına eşlik eden semptomlar bulantı-kusma gibi
- Serum amilaz ve lipaz değerlerinde yükseklik bulunması
- Bilgisayarlı tomografi ile pankreatit halinin verifiye edilmesi
- Hastada tanıyı destekleyen öykü bulunması (kronik pankreatit, kronik alkol kullanımı, ERCP sonrası tipik semptomların görülmesi gibi)

Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, kullandıkları ilaçlar kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların boy ve kilosu girilerek VKİ'leri hesaplanmıştır. Ailede

pankreatit öyküsü olup olmadığı ve daha önceden pankreatit geçiren hastaların kaçınıcı atakları olduğu değerdendirilmiştir.

Hastalar hastalık etyolojisine göre sınıflandırılmıştır. Etyoloji ayrımı yapılırken hastaların USG bulguları dikkate alınmıştır. Akut kolesistit, kolelitiazis ve diğdr safra yolu patolojileri olan hastalar bilier pankreatit olarak kabul edilmiştir. ERCP sonrası pankreatit olanlar ERCP pankreatiti, kronik pankreatit öyküsü olup ciddi karın ağrısı ve amilaz-lipaz değdrlerinde 3 kat ve daha fazla yükseklik olanlar kronik pankreatit akut atak, kronik alkol kullanım öyküsü olan ve başka bir etyolojik faktör saptanmayanlar alkolik pankreatit olarak kabul edilmiştir. Hipertrigliseridemiye bağılguların nöbet şartları nedeni ile ilk başvuru anındaki trigliserid düzeyleri saptanamamakla beraber 3 olgunun trigliserid düzeyi 500'ün üzerinde saptanmış diğdr olgunun trigliserid düzeyinin 300'ün üzerinde olduğu, bilinen hiperlipidemi öyküsü olduğu ve pankreatit etyolojisini açıklayacak başka bir etken bulunmadığı gözlenmiştir. 3 olguda bilier patolojiye ek olarak tümoral oluşum tesbit edilmiş, 1 olgu sfinkter oddi disfonksiyonu, 1 olgu pankreas divizum ve 1 olgu koledok anomalisine bağılg pankreatit olarak değerdendirilmiştir. Herhangibir etyolojik faktör saptanmayan idiyopatik kabul edilen 10 olgu incelendiğinde 4'ünde ilaç kullanım öyküsü olduğu ve bu 4 olgunun tümünün ACEİ/ARB türü ilaç kullandığı gözlemlenmiştir.

Hastaların kullandığı ilaçlar tiazid grubu diüretikli ACEİ, ARB, beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri, metformin, non-steroid anti-inflamatuar ilaç ve diğdr başlıkları altında ayrı ayrı değerdendirilmiştir.

Sigara kullanımı paket yıl cinsinden, alkol kullanımı ise kronik alkol alımı, sosyal içicilik ve alkol kullanımının olmaması olarak üçe ayrılmış, ayrıca toplam alkol kullanımı gram cinsinden hesaplanmıştır.

Hastada hipertansiyon, diabet, hipotiroidi, serebrovasküler ve koroner arter hastalığı, kolelitiazis, kronik böbrek yetmezliği ve malignite olup olmadığı ayrıca ailede kronik hastalık (diabet, hipertansiyon, malignite, karaciğdr-pankreas hastalıkları ...vb) varlığı sorgulanmıştır.

Hastanın daha önceden akut pankreatit geçirip geçirmediğı ve geçirdiğı atak sayısı anamnez ve daha önceki medikal kayıtlardan faydalanılarak değerdendirilmiştir.

Ayrıca hastalarda başvuru anında karın ağrısı, bulantı, kusma ve diğer yakınmaların bulunup bulunmadığı ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Hastaların semptomları, USG özellikleri USG de hepatosteatoz varlığı ve grade'i, dalak büyüklüğü, kolelitiazis ve koledokolitiazis varlığı, koledok çapı (milimetre olarak) ve pankreasda nekroz, ödem ve sıvı varlığı ayrı ayrı kaydedilmiştir. Hastaların BT'leri büyük çoğunlukla acil serviste ilk başvuru anında çekilen BT'ler olup bazı ciddi seyirli vakalara birden fazla BT çekilmiştir. Ayrıca ERCP sonrası pankreatit gelişen olgularda BT ağrı başladıktan sonraki 24 saat içinde çekilmiş olup 7 olguya BT çekilmemiştir. BT çekilen 115 hastanın Balthazar skorları ve BT şiddet indeksleri BT kesin raporlarından elde edilen verilerle ayrı ayrı geriye dönük olarak hesaplanmıştır.

Hastalara ERCP yapıp yapılmadığı ERCP sonrası pankreatit ataklarında ise ERCP bulguları değerlendirilmiştir.

Hastalardan ilk, 2. ve 7. günde alınan ESH, CRP, amilaz ve lipaz değerleri ayrıca aşağıdaki laboratuvar göstergeleri hasta takip formuna kaydedilmiştir. Bu laboratuvar tetkikleri aşağıda sunulmaktadır:

-Tam kan sayımı (ilk başvurudaki lökosit ve 1. ve 2.günlerdeki hematokrit düzeyleri dikkate alınmıştır.)

- Serum AST (ilk başvuru)
- Serum ALT (ilk başvuru)
- Serum ALP (ilk başvuru)
- Serum GGT (ilk başvuru)
- Serum total bilirubin (ilk başvuru)
- Serum direk bilirubin (ilk başvuru)
- Serum üre değeri (1. ve 2.gün)
- Serum kreatini (ilk başvuru)
- Serum sodyumu (ilk başvuru)
- Serum potasyumu (ilk başvuru)
- Serum kalsiyumu (2.gün)
- Serum total proteini ve albumini (ilk başvuru)
- Serum LDH (ilk başvuru)

- Kan glukozu (ilk başvuru)
- Total kolesterol, trigliserid, HDL,LDL (yatış süreci içinde bir kez)
- Arteryal kan gazı (Ph, pO₂, pCO₂, O₂ saturasyonu ve serum bikarbonat değeri ilk 48 saat içinde)

Hastaların Ranson, Glasgow, Apache II ve Atlanta skorları hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Ranson ve Glasgow skoru 3 ve üzeri, Apache II skoru 8 ve üzeri şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiş, izleminde nekroz gibi ciddi komplikasyonlar gelişen ve/veya hem Apache II skoru 8 ve üzeri hem de Ranson skoru 3 ve üzeri olan hastalar şiddetli pankreatit grubu olarak ayrılmıştır.(69)

Hastaların almış olduğu antibiyotikler ve sandostatin verilip verilmediği ve hastalarda yatışları süresince nekroz, abse, asit, psödokist, akut böbrek yetmezliği (ABY), plevral effüzyon ve benzeri komplikasyonların gelişip gelişmediği ayrıca değerlendirilmiştir. Komplikasyon gelişen hastalar ayrı bir grup olarak ele alınmıştır.

Hastaların hastanede yatış süreleri yoğun bakım, servis ve toplam yatış süresi olarak ayrı ayrı girilmiş fakat servisimizdeki yatak durumu yoğun bakım veya servise yatış ve yoğun bakımda kalış sürelerini etkilediğinden toplam yatış süresi dikkate alınarak incelenmiştir.

Hastanede kalış sürelerinin 7 günden kısa olması nedeni ile 21 hastanın 7. gün amilaz, lipaz, ESH ve CRP değerleri kaydedilememiştir.

ESH modifiye Westergreen yöntemi ile CRP ise immunturbidimetrik yöntemle (Roche firmasının kitleri kullanılarak) biyokimya laboratuvarında incelenmiştir.

Westergreen yöntemi basit olması nedeni ile en yaygın kullanılan yöntemdir. Kullanılan tüp 20 cm uzunluğunda 2.55 mm iç çapı olan düz camdan bir tüptür. İçeriği 1 ml kadardır. 0'dan 200'e kadar üzerinde işaretler bulunmaktadır. Tüpün içi temiz ve kuru olmalıdır. Hastaların kan örnekleri antikoagulanlı tüpe alınmıştır. Antikoagulan olarak sodyum sitrat (109 mmol/l) kullanılmıştır. Test antikoagulanlı kan alındıktan sonra en geç 4 saat içinde uygulanmıştır.

60 dakika sonra plazma kesimi üst kısmından eritrosit kitlesinin tepesine kadar olan uzaklık ölçülmüş, Sonuç ESH= x mm/saat olarak belirtilmiştir. Eğer plazma ile

eritrosit kitlesinin üst sınırı net değil ise en yoğun gözükken kısım üst sınır olarak alınmıştır. 20mm/saat üzeri değerler anormal olarak kabul edilmiştir.

İmmunturbidimetrik yöntemde partikül eklenmiş immunturbidimetrik kitler kullanılmıştır. İlk önce hastaların kan örnekleri standart biyokimya tüplerine alınmıştır. İlk aşamada kan örneği üzerine tampon solüsyon eklenmiş, ikinci aşamada ise anti-CRP antikorları-lateks solusyonlu karışıma eklenmiş ve antigen-anikor kompleksi oluşmuş, agglutinasyonun ardından bu oran türbidimetrik olarak ölçülmüştür. 0.5 mg/dl üzeri değerler anormal olarak kabul edilmiştir.

3.2. İstatistik

Prospektif olarak değerlendirilen tüm veriler Microsoft Office Excel 2003 programında kaydedilmiş ve SPSS 15.0 for Windows Excel ile analize tabi tutulmuştur. Mann-Whitney testi ile ESH ve CRP ve diğer bazı laboratuvar göstergelerinin şiddet, nekroz ve komplikasyon ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri ve radyolojik bulguları Pearson ki kare testi ile incelenmiştir. Ayrıca 7.gün CRP ile nekroz ilişkisi ve tüm CRP değerleri ve şiddet ilişkisi için ROC (receiving operating characteristic.: farklı diskriminasyon eşiklerinde sensitiviteye karşı spesifite için belirlenmiş grafik) eğrileri oluşturulmuş ve duyarlılık ve özgüllük değerlerinin en yüksek olduğu sınır değerler belirlenmiştir.

4- SONUÇLAR

Toplam 122 hastanın 74'ü kadın (%60.7), 48'i (%39.3) erkektir. Nekrotizan pankreatit gözlenen 14 hastanın 7'si erkek(%50) 7'si ise kadın (%50)'dir. Ödematöz pankreatiti olan 108 hastanın ise 67'si kadın (%62) 41'i erkek (%38)'di. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde cinsiyetin şiddet ($p=0.382$), nekroz ($p=0.386$) ve komplikasyon ($p=0.423$) ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Etyolojik faktörler ve cinsiyet arasında da ilişki saptanmamıştır. ($p=0.122$)

Hastaların yaş ortalaması 57.89 en genç hasta 20 en yaşlı hasta 96 yaşındadır. Standart sapma 16.6 yıl olarak belirlenmiştir. Nekrotizan (n:14) ve ödematöz (n:108) pankreatitte yaş ortalamaları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. (58.42 ± 14.18 vs 57.82 ± 16.98 $p=0.899$) Skorlama sistemlerinde yaşı da yer alması nedeni ile skorlama sistemlerine göre şiddetli olgulardaki yaş ortalaması belirgin yüksek saptanmıştır. Yaş ortalamaları sırası ile Atlanta skoru 1 ve üzeri olanlarda 63.81, Apache II skoru 8 ve üzeri olanlarda 69, Ranson skoru 3 ve üzeri olanlarda 64.24 ve Glasgow skoru 3 ve üzeri olanlarda 66.76 saptanmıştır. Nekroz gibi ciddi komplikasyonlar gelişen ve/veya hem Apache II skoru 8 ve üzeri hem de Ranson skoru 3 ve üzeri olan hastalar şiddetli pankreatit grubu olarak ayrılmıştır (n:28) bu grub hafif pankreati grubu (n:94) ile kıyaslandığında ise yaş ortalamaları (64.71 ± 15.42 vs 55.86 ± 16.5) arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0.013^*$) Herhangi bir komplikasyon gelişen (n:26) hastalar komplikasyon gelişmeyen (n:96) grubla kıyaslandığında ise yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. (56.58 ± 14.28 vs 58.25 ± 17.25 $p=0.65$)

Hastaların boy ve kilolarına göre VKİ hesaplanarak incelenmiştir. Tüm hastaların ortalama VKİ 28.26 dır. Nekrotizan grubda VKİ'nin ödematöz gruba göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. (26.67 vs 28.47) Tüm hastalar değerlendirildiğinde 35 hastanın normal kilolu (%28.7) 46 hastanın aşırı kilolu (%37.7) 40 hastanın obez (%32.8) ve 1 hastanın morbid obez olduğu gözlenmiştir. Hastalar VKİ'ne göre 5 gruba ayrılarak incelendiğinde (VKİ<25 n:35, VKİ 25-30< n:46, VKİ 30-35< n:26, VKİ 35-40 n:14 ve VKİ>40 n:1 olanlar) şiddet ($p=0.692$), nekroz ($p=0.954$) ve komplikasyon gelişimi ($p=0.935$) ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Etyolojik faktörler incelendiğinde 82 hastanın bilier pankreatit (%67.2), 13 hastanın ERCP sonrası pankreatit (%10.7), 10 hastanın idiyatik (%8.2) olduğu gözlenmiştir. İlk 3 sıranın ardından kronik pankreatit akut atak ve hiperlipidemi (4'er hasta), alkol ve safra yolu ve pankreas tümörleri (3'er hasta), divizum ve koledok anomalileri (2 hasta) ve SOD (1 hasta) gelmektedir. Nekrotizan pankreatitlerin 7'si (%50) bilier, 2'si idiyatik (%14.3), 2'si ERCP sonrası(%14.3), 2'si alkole bağlı (14.3) ve 1'i hiperlipidemiye bağlı (%7.1) pankreatit olarak değerlendirilmiştir. Etyolojik faktörler ile yaş, cinsiyet, VKİ arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

14 hastada nekrotizan pankreatit bulunmaktadır. (%11.5) skorumaya sistemlerine göre ayrıldığında 67 (%54.9) hastanın Atlanta skoru 1 ve üzeri, 26 (%21.3) hastanın Apache II skoru 8 ve üzeri, 57(%46.7) hastanın Ranson skoru 3 ve üzeri ve 29 (%23.8) hastanın Glasgow skoru 3 ve üzeri olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar ele alındığında Atlanta skoru ortancası 1, Apache II skoru ortancası 5, Ranson skoru ortancası 2 ve Glasgow skoru ortancası 1 saptanmıştır.

Nekrotizan grub ele alındığında skor ortancaları sırası ile 3, 8, 5.5 ve 4' dür. Nekrotizan grubdaki hastaların 8'sinin (%57.1) Apache II skoru 8 ve üzeri, 9'unun (%64.3) Glasgow skoru 3 ve üzeri ve 10'unun (%71.4) Ranson skoru 3 ve üzeri saptanmıştır.

Ödematöz grubda ise skor ortancaları sırası ile 0, 5, 2 ve 1 dir.

Bu skorumaya sistemlerinin nekroz,şiddet ve komplikasyon ile olan ilişkisi, duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1: Çeşitli skarlama sistemlerinin nekroz, şiddet ve komplikasyonu saptamadaki duyarlılık(sensivite), özgüllük(spesifite) ve p değerleri

	nekroz			şiddet			komplikasyon		
Skarlama sistemi	Duyar. %	Özg. %	p	Duyar. %	Özg. %	p	Duyar. %	Özg. %	p
Apache II 8 ve üzeri	30.8	83.3	0.002*	84.62	93.75	0.000*	38.5	83.3	0.016*
Glasgow 3 ve üzeri	31.0	94.6	0.001*	62.1	89.2	0.000*	44.8	86.0	0.000*
Ranson 3 ve üzeri	17.5	93.8	0.049*	42.1	93.8	0.000*	28.1	84.6	0.088

Tüm hastaların 40'ında (%32.8) nekrotizan pankreatiti olan hastaların ise 8'inde (%57.1) sigara kullanım öyküsü bulunmaktaydı.(p=0.066) Şiddet ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiye bakıldığında şiddetli seyreden grubda 12 hastanın (%42.9) hafif grubda ise 28 hastanın (%29.8) sigara kullanım öyküsü olduğu ve sigara kullanımının şiddet ile ilişkili olmadığı görülmüştür. (p=0.196)

Alkol kullanım öyküsü olan hastalar ödematöz grubda 8 (%7.7) nekrotizan grubda ise 3 (%21.4) kişidir.(p=0.226) Nekrotizan grubdaki bu hastadan 2'si alkole bağlı pankreatit 1'i ise bilier pankreatit olarak değerlendirilmiştir. Kronik pankreatit akut alevlenme olarak değerlendirilen 4 olgunun hiçbirinde kronik alkol kullanım öyküsü yoktur. Alkol kullanımı ile şiddet ilişkisine bakıldığında şiddetli grubda 5 hastanın (%17.9) hafif grubda ise 6 hastanın (%6.4) kronik alkol kullanım öyküsü olduğu görülmüş sonuç istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.(p=0.177)

Hastaların kronik hastalık öyküsü incelendiğinde hastalarda en sık hipertansiyon 51 hasta (%41.8), diyabet 18 hasta (%14.8), koroner arter hastalığı 10 hasta (%8.2) ve hipotiroidi 9 hasta (%7.4) bulunmaktadır. Non-nekrotizan grubda 64 kişide kronik hastalık öyküsü varken (%59) nekrotizan grubda 10 kişide kronik

hastalık öyküsü vardır.(%71.4) Hastalar grup 1:diabet (DM), grup 2 :hipertansiyon (HT), grup 3 :DM+HT, grup 4 :koroner arter hastalığı(KAH) ± serebrovasküler hastalık (CVH), grup 5 :hipotiroidi, grup 6 :KOA/astım, grup 7 :diğer hastalıklar, grup 8:kronik hastalığı olmayanlar olarak gruplandırıldığında gruplar ile şiddet (p=0.706) ve nekroz (p=0.452) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hastaların en sık kullandığı ilaçlar tiazid diüretikleri (40 hasta), ACEİ ve ARB'ler (46 hasta) ve metformin (13 hasta) dir. Nekrotizan grubda herhangi bir ilaç kullanmayan hasta sayısı 6 (42.9) iken ödematöz grubda 37 (%34.3) saptanmıştır. Hastalar ilaç kullanımına göre gruplandırıldığında (grup 1:aspirin, grup 2:non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, grup 3 :oral antidiyabetikler, grup 4 :ACEİ/ARB tiazidli kombinasyonları ile grup 5 :ACEİ/ARB dışı antihipertansifler, grup 6 :kombinasyon, grup 7 :diğer, grup 8 :ilaç kullanmayanlar) ilaç kullanımının şiddet (p=0.415) ve nekroz (p=0.777) ile ilişkisi olduğu görülmüştür.

Hastaların daha önceden geçirdiği ataklar incelendiğinde 20 hastanın daha önce pankreatit atağı geçirdiği (%16.4) 11 hastanın bir, 9 hastanın daha önce birden çok atak geçirdiği gözlenmiştir. Şiddetli ve nekrotizan grubda 5 (%17.9) hafif ve ödematöz grubda 15 (%16) hastanın daha önceden atak öyküsünün olduğu aradaki farkın ise anlamlı olmadığı görülmüştür.(şiddet için p=0.777 nekroz için p=0.053)

Hastaların USG bulguları incelendiğinde tüm hastaların 55'inde hepatosteatoz saptanmıştır. (%45) Skarlama sistemlerine göre şiddetli seyreden olgularda benzer oranlar saptanırken Glasgow skoru 3 ve üzerinde olan hastaların %51.7'sinde hepatosteatoz saptanmıştır. Şiddetli pankreatit geçiren 28 hastanın 11'inde (%39.3) hafif grubda ise 44 hastada (%46.8) hepatosteatoz saptanmıştır.(p=0.523) Ayrıca hepatosteatoz varlığının nekrotizan pankreatit ile de ilişkili olmadığı görülmüştür. (p=0.779)

Tüm hastaların 73'ünde (%59.8) koleltiazis, 11'inde safra çamuru (%9), 2'sinde akalkülöz kolesistit (%1.6) saptanmıştır. Hastaların 15'i (%12.3) kolesistektomili iken 21'inde (%17.2) safra kesesi normal olarak değerlendirilmiştir. Nekrotizan pankreatit vakalarında da oransal olarak benzer bulgular saptanmıştır. USG'deki safra kesesi bulguları ile şiddet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.837)

Tüm hastaların 16'sında (%13.1) ve nekrotizan pankreatitli 2 hastada (%14.2) koledokolitiazis saptanmıştır. Tüm hastaların 48'inde (%39.3) koledok çapı normal (<5mm) saptanırken bu oran nekrotizan grubda daha yüksektir. (%57.1) Hastada koledokolitiazis olup olmasının nekroz gelişimi ($p=1.00$) ve şiddet ($p=0.523$) ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Toplam 115 hastaya BT çekilebilmiştir. BT çekilen hastaların 14'ü nekrotizan pankreatit 101'i ödematöz pankreatitdir. 63'ü Atlanta, 53'ü Ranson, 27'si Glasgow ve 24'ü Apache II skorumaya sistemlerine göre şiddetli pankreatitdir.

Hastaların BT şiddet indeksleri incelendiğinde ortalama değerler tüm hastalarda 2 ödematöz pankreatitlerde 2, nekrotizan grubda 6, Ranson skoru 3 ve üzeri olanlarda 3, Glasgow skoru 3 ve üzeri olanlarda 4, Apache II skoru 8 ve üzeri olanlarda 2 ve Atlanta skoru 1 ve üzeri olanlarda 3 olduğu görülmüştür. Ödematöz pankreatit grubunda en düşük skor 0 en yüksek skor 4 iken nekrotizan grubda en düşük skor 4 en yüksek skor 10'dur.

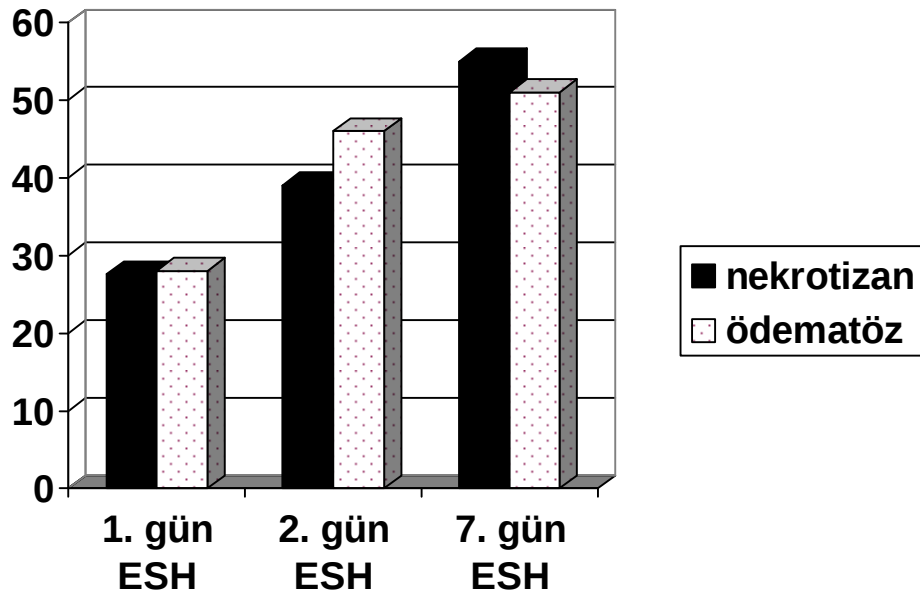
Hastalar BT şiddet indekslerine göre grup 1 (hafif):0-3 puan grup 2(orta):4-5 puan ve grup 3(şiddetli):6 puan ve üzeri olarak gruplandırıldığında BT şiddet indeksinin diğer skorumaya sistemlerine benzer oranlarda şiddetli pankreatit vakalarını saptadığı ve sonuçların istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ($p=0.000^*$) doğal olarak komplikasyon ve nekroz gelişimini saptamada da anlamlı bulunmuştur. ($p=0.000^*$)

Nekroz gelişimi hesaba katılmadan hesaplanan Balthazar skoru (grade a-b-c-d-e) tek başına değerlendirildiğinde de pankreatit şiddeti ($p=0.015^*$), komplikasyon ($p=0.000^*$) ve nekroz($p=0.000^*$) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

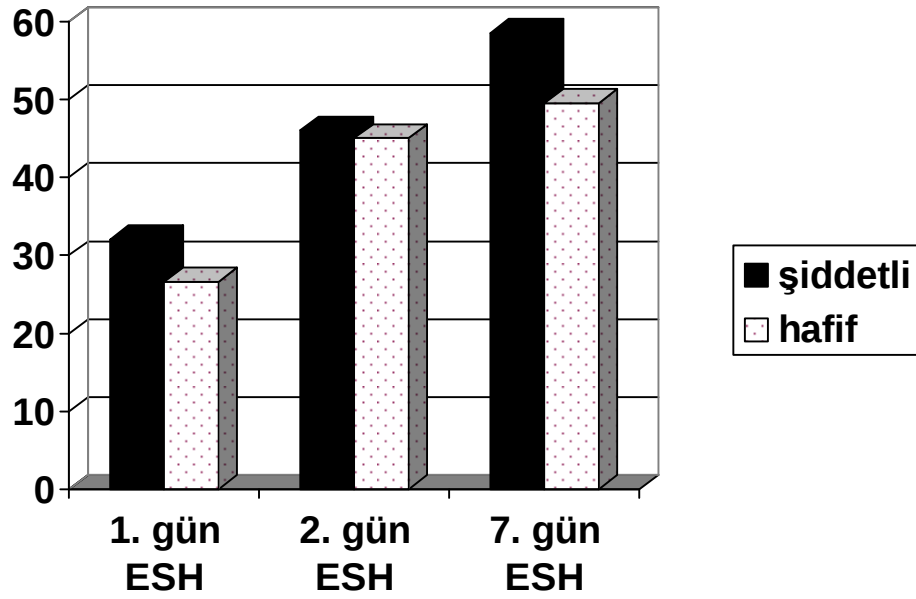
101 hastanın 1., 2. ve 7. günlerde ESH ve CRP değerleri incelenebilmiştir. Hastaların 7 günlük ESH izlemi tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Nekrotizan, ödematöz ve skrolama sistemlerine göre şiddetli ve hafif pankreatit olgularında günlere göre ESH dağılımı.

	ESH mm/saat			ESH mm/saat		
Günler	Nekrotizan (n:14)	Ödematöz (n:87)	p	Şiddetli (n:26)	Hafif (n:75)	p
1.gün	27.57±31.2	28.05±22.42	0.258	32.04±29.3	26.57±21.4	0.635
2.gün	39.14±29.7	46.1±24.2	0.279	45.8±29.15	44.9±23.6	0.954
7.gün	55.3±27.1	51.2±26.6	0.549	58.5±27.6	49.48±26	0.151



Grafik 4.1: Nekrotizan ve ödematöz pankreatit ayırımında 1.,2. ve 7. gün ESH değerleri



Grafik 4.2: Şiddetli ve hafif pankreatit ayırımında 1.,2. ve 7. gün ESH değerleri

ESH'nin ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırımında faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca 1., 2. ve 7.günlerde bakılan ESH şiddetli olguların ayırımında da istatistiki olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir.

Ayrıca diğer skorum sistemlerine göre ESH değerlendirildiğinde Apache II skoru 8 ve üzeri olan 23 hastanın ESH değerleri skoru 8'in altında olan 78 hasta ile kıyaslandığında 1.gün (32.41 ± 29.57 vs 26.75 ± 21.78) $p=0.584$, 2.gün (47.23 ± 28.73 vs 44.57 ± 24) $p=0.773$, 7.gün (59.23 ± 29 vs 49.73 ± 25.66) $p=0.171$, Glasgow skoru 3 ve üzerinde olan 27 hasta altında olan 74 hasta ile kıyaslandığında 1.gün (36.81 ± 28.5 vs 24.76 ± 20.9) $p=0.042^*$, 2.gün (55.7 ± 26.9 vs 41.3 ± 22.33) $p=0.016^*$, 7.gün (67.85 ± 24.7 vs 45.95 ± 24.9) $p=0.000^*$ ve Ranson skoru 3 ve üzerinde olan 50 hasta altında olan 51 hasta ile kıyaslandığında 1.gün (32.46 ± 25 vs 23.59 ± 21.57) $p=0.012^*$, 2.gün (51.16 ± 24.6 vs 39.25 ± 24.13) $p=0.014^*$, 7.gün (62.86 ± 24.25 vs 40.96 ± 24.36) $p=0.000^*$ saptanmıştır. Sonuç olarak Glasgow ve Ranson skorları ile ESH ilişkisi her 3 günde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Apache II skoru ile anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Hasta gruplarında ESH'nin dağılım aralığının çok geniş olması nedeni ile sonuçlar anlamlı değildi ve ESH için sınır değer saptanamamıştır.

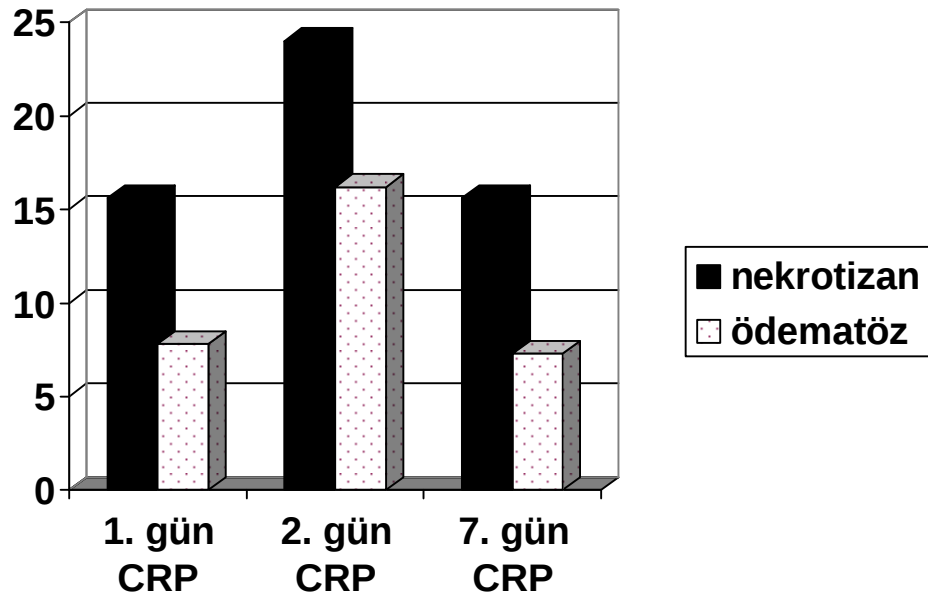
Çalışmadaki hastaların verileri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ESH'nin her 3 gün içinde yaş, cinsiyet, etyolojik faktör, sigara ve alkol kullanımı ile korelasyonu olmadığı, VKİ'nin 2. ve 7.gün ESH ile pozitif korele olduğu görülmüştür. Hematokrit düzeyi ile ilk gün dışında korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca beklendiği gibi her 3 günde de lökositöz ve CRP düzeyi ile pozitif albumin ile negatif korele olarak değerlendirilmiş. İlginç olarak total ve direk bilirubin ve ALP ile pozitif, sodyum düzeyi ve HDL ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Toplam yatış süresi ile arasında pozitif korelasyon saptanırken komplikasyon gelişimi ile (abse, nekroz, psödokist, asit, akut böbrek yetmezliği, şok, pulmoner komplikasyonlar ve DIC gibi) ESH 1., 2. ve 7. günler arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Komplikasyon gelişen grup (n:25) gelişmeyen (n:76) ile kıyaslandığında ESH'nin 1.gün (27.28 ± 31.1 vs 28.2 ± 20.9) $p=0.09$, 2.gün (42.7 ± 28.8 vs 45.9 ± 23.7) $p=0.467$ ve 7.gün (59.2 ± 26.6 vs 49.4 ± 26.3) $p=0.110$ olduğu görülmüştür.

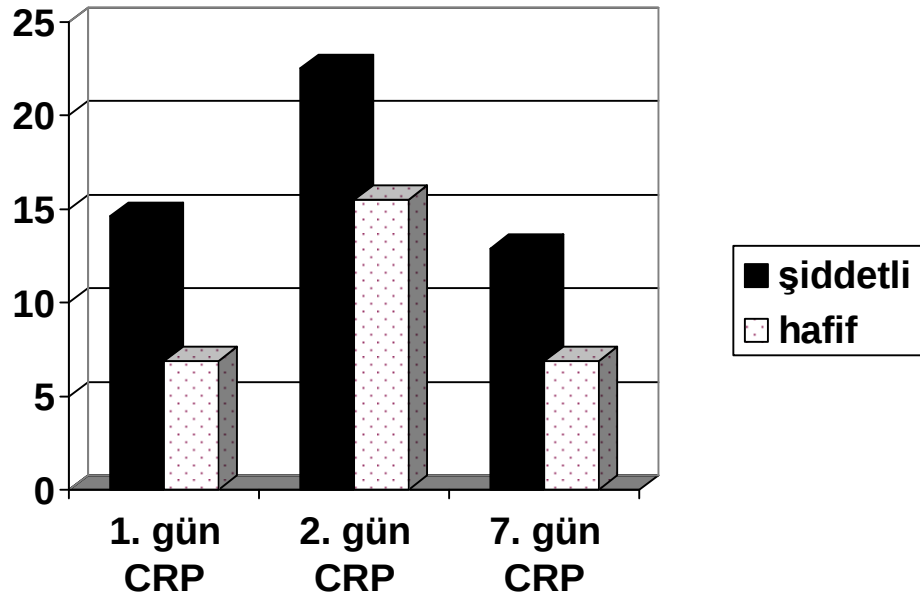
Hastaların 7 günlük CRP değeri izlemi tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3: Nekrotizan, ödematöz ve skrolama sistemlerine göre şiddetli pankreatit olgularında günlere göre CRP dağılımı.

	CRP mg/dl			CRP mg/dl		
Günler	Nekrotizan (n:14)	Ödematöz (n:87)	p	Şiddetli (n:26)	Hafif (n:75)	p
1.gün	15.56±19.5	7.81±8.81	0.273	14.55±15.8	6.92±8.2	0.012*
2.gün	24.05±15.2	16.16±11.3	0.074	22.46±13	15.45±11.36	0.018*
7.gün	15.62±10.5	7.33±7.4	0.007*	12.9±9.2	6.94±11.36	0.003*

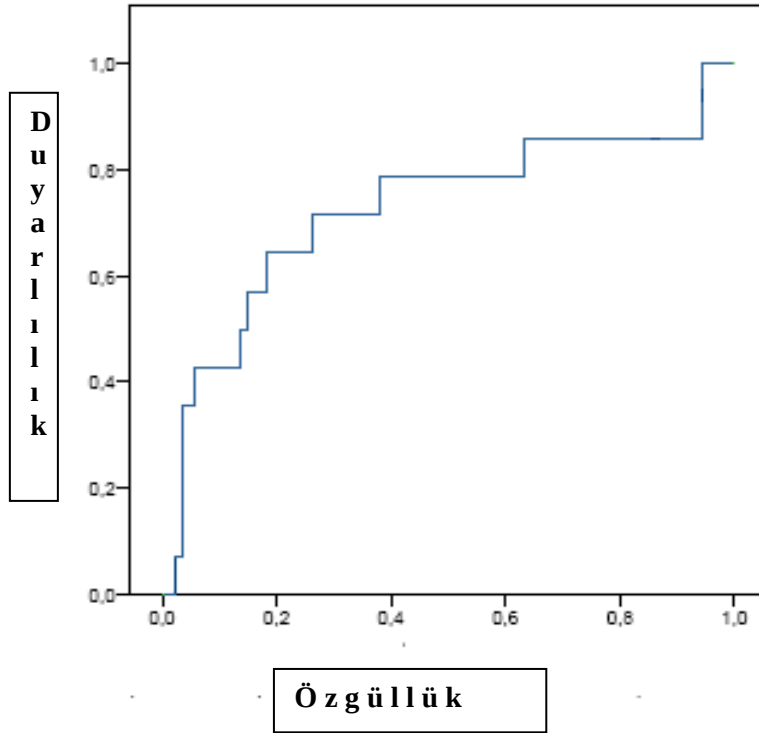


Grafik 4.3: Nekrotizan ve ödematöz pankreatit ayırımında 1.,2. ve 7. gün CRP değerleri



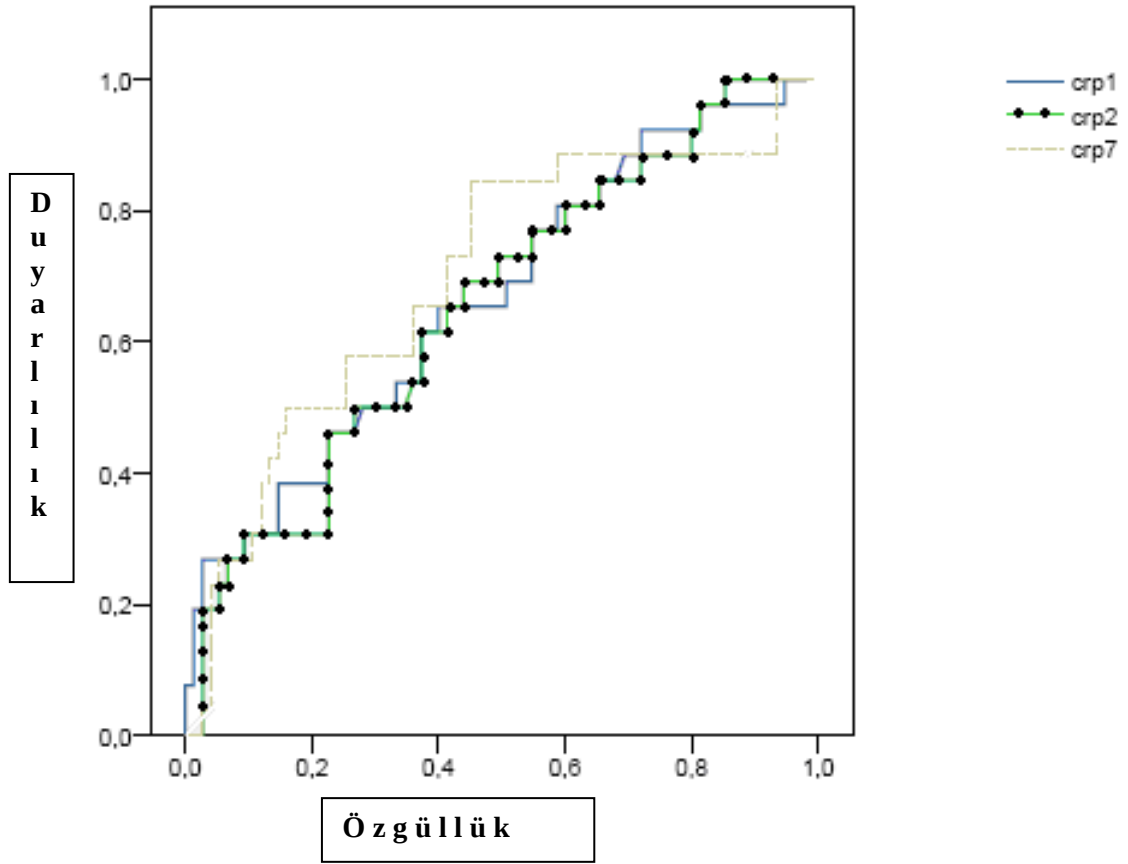
Grafik 4.4: Şiddetli ve hafif pankreatit ayırımında 1.,2. ve 7. gün CRP değerleri

CRP düzeyleri şiddetli ve akut pankreatit ayırımında 1.,2. ve 7. günlerde anlamlı sonuçlar vermiştir. Nekrotizan pankreatit ile ödematöz pankreatit ayırımında ise 1. ve 2. günlerde istatistiki olarak anlamlı sonuçlar vermezken 7. günde anlamlı bulunmuştur . (p=0.007*) 7.günde sınır değer 10 mg/dl kabul edildiğinde CRP düzeyinin %71 duyarlılık ve %74 özgüllük ile nekrotizan pankreatiti değerlendirdiği saptanmıştır.



Grafik 4.5: CRP 7.gün ile nekroz ROC (receiver operating caharacteristics) eğrisi

CRP ve pankreatit şiddeti incelendiğinde ise 1.gün sınır değer 6mg/dl, 2.gün sınır değer 17 mg/dl kabul edildiğinde şiddeti saptamada %62 duyarlılık ve %63 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. 7.gün sınır değer 7mg/dl olarak alındığında ise duyarlılık %65 özgüllük ise %64 saptanmıştır.



Grafik 4.6: CRP1., 2. ve 7.gün ve şiddet ROC (receiver operating caharacteristics) eğrisi

Ayrıca diğer skortlama sistemlerine göre CRP düzeyi değerlendirildiğinde Apache II skoru 8 ve üzeri olan 23 hastanın CRP düzeyi skoru 8'in altında olan 78 hasta ile kıyaslandığında 1.gün (13.15 ± 14.7 vs 7.7 ± 9.7) $p=0.057$, 2.gün (23.84 ± 11.58 vs 15.4 ± 11.7) $p=0.004^*$, 7.gün (12.17 ± 8.6 vs 7.44 ± 8.02) $p=0.01^*$, Glasgow skoru 3 ve üzerinde olan 27 hasta altında olan 74 hasta ile kıyaslandığında 1.gün (16.14 ± 14.83 vs 6.24 ± 7.9) $p=0.000^*$, 2.gün (25.8 ± 12.34 vs 14.13 ± 10.53) $p=0.000^*$, 7.gün (15.33 ± 9.49 vs 5.98 ± 6.28) $p=0.000^*$ ve Ranson skoru 3 ve üzerinde olan 50 hasta altında olan 51 hasta ile kıyaslandığında 1.gün (12.94 ± 13.78 vs 4.9 ± 5.27) $p=0.001^*$ 2.gün (23.19 ± 12.02 vs 11.42 ± 9.13) $p=0.000^*$, 7.gün (12.45 ± 9.06 vs 4.58 ± 5.02) $p=0.000^*$ saptanmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde CRP değerlerinin skarlama sistemlerinin üçüyle de özellikle Glasgow ve Ranson skarlama sistemleri ile daha kuvvetli olmak üzere ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmadaki verilerin CRP ile korelasyonu incelendiğinde 1. ve 2.günlerde yaş ile pozitif korele olduğu ve erkek cinsiyetde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. VKİ ve etyolojik faktörlerden bağımsız olduğu, 1., 2. ve 7.günlerde BT şiddet indeksi ve Balthazar skoru ile korele olduğu görülmüştür. Lökosit sayısı, hematokrit düzeyi ve LDH ile pozitif sodyum, kalsiyum, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyi ile negatif korelasyon saptanmıştır.

CRP'nin toplam yatış süreleri ile her 3 gün içinde pozitif korele olduğu görülmüştür. Komplikasyon gelişen grub gelişmeyen ile kıyaslandığında CRP 1.gün (13.99 ± 16.9 vs 7.2 ± 7.8) $p=0.276$ CRP 2.gün (23.8 ± 13.6 vs 15.08 ± 10.88) $p=0.004^*$ ve CRP 7.gün (14.7 ± 10.8 vs 6.42 ± 6.2) $p=0.001^*$ saptanmıştır. CRP'nin ilk gün olmasa da 2 ve 7.günlerde komplikasyon gelişimini öngörmede faydalı olduğu görülmüştür.

101 hastanın 1., 2. ve 7.günlerde amilaz ve lipaz düzeyleri değerlendirilmiştir.

Hastaların 7 günlük amilaz değerleri (U/L) izlemi tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4: 7 günlük amilaz değerleri

	Amilaz 1	Amilaz 2	Amilaz 7	p değeri
Hafif (n:75)	1442 ± 1352	209 ± 228	126 ± 105	$p=0.67$
Şiddetli (n:26)	1500 ± 1001	415 ± 584	112 ± 114	
Ödematöz (n:87)	1472 ± 1295	231 ± 299	124 ± 101	$p=0.95$
Nekrotizan (n:14)	1319 ± 1151	447 ± 607	110 ± 143	
Komplikasyonsuz (n:25)	1517 ± 1345	211 ± 226	127 ± 104	$p=0.386$
Komplikasyonlu (n:76)	1224 ± 968	422 ± 607	108 ± 116	

Amilaz değerlerinin şiddet, komplikasyon ve nekroz gelişimi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Ayrıca amilaz düzeyi yüksekliği ve toplam yatış süresi arasında da pozitif bir korelasyon saptanamamıştır.

Hastaların 7 günlük lipaz değerleri (U/L) izlemi tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5: 7 günlük lipaz değerleri

	Lipaz 1	Lipaz 2	Lipaz 7	p değeri
Hafif (n:75)	2912±3380	265±483	137±169	p=0.814
Şiddetli (n:26)	2787±2900	369±558	98±88	
Ödematöz (n:87)	2901±3209	279±517	134±162	p=0.931
Nekrotizan (n:14)	2746±3797	363±344	81±46	
Komplikasyonsuz (n:25)	2964±3322	258±469	140±171	p=0.533
Komplikasyonlu (n:76)	2585±3087	404±599	86±54	

Lipaz değerlerinin de şiddet, komplikasyon ve nekroz gelişimi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Ayrıca lipaz düzeyi yüksekliği ve toplam yatış süresi arasında da pozitif bir korelasyon saptanamamıştır.

Hastaların üre değerleri (mg/dl) 1. ve 2.günde, kreatin değerleri (mg/dl) ise 1.günde kaydedilmiş ve sonuçlar tablo 4.6'da verilmiştir. (kronik böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren 2 hasta çıkarılmış veriler 120 hasta üzerinden hesaplanmıştır.)

Tablo 4.6: Üre 1. ve 2.gün kreatin 1.gün değerleri

	Üre 1(mg/dl)	Üre 2(mg/dl)	Kreatin 1(mg/dl)
Hafif (n:94)	34.3±14.4	28.5±15	0.86±0.29
Şiddetli (n:26)	55.8±30.8	50.9±32.4	1.25±0.63
p değeri	0.000*	0.002*	0.001*
Ödematöz (n: 106)	36.8±18.1	31.2±19.3	0.91±0.39
Nekrotizan (n: 14)	55.6±32.2	50±32.8	1.17±0.53
p değeri	0.007*	0.059	0.037*
Komplikasyonsuz (n:94)	36.6±18.7	29.7±17.4	0.9±0.39
Komplikasyonlu (n: 26)	47.4±26.4	46.8±30.5	1.08±0.47
p değeri	0.02*	0.013*	0.047*

Sonuçlar değerlendirildiğinde sadece 2.gün üre değeri nekrotizan pankreatit ayırımında yararlı bulunmamış diğer tüm parametreler şiddet, nekroz ve komplikasyonu saptamada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir.

Hastaların diğer laboratuvar parametreleri incelendiğinde 122 hastanın ilk gün bakılan serum LDH düzeyleri (U/L) şiddetli grub hafif pankreatit grubu ile kıyaslandığında (705±445 vs 525.6±282.5) p=0.012* nekrotizan grub ödematöz ile kıyaslandığında (783.7±577.4 vs 538.6±279.9) p=0.006* komplikasyon gelişen grub gelişmeyen ile kıyaslandığında ise (726±584.5 vs 523.6 ±207.3) p=0.009* saptanmış ve sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

122 hastanın ilk gün serum AST, ALT, ALP, GGT, total ve direk bilirubin düzeyleri ortalamaları şiddet ve nekrozu değerlendirmede anlamlılıktan uzak sonuçlar vermiştir. Hatta hafif seyirli ve ödematöz pankreatit gruplarında ALP hariç diğer göstergelerin anlamlı olmayacak düzeyde şiddetli ve nekrotizan gruba oranla yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin AST düzeyi (U/L) şiddetli grub hafif ile

kıyaslandığında (171.4 ± 229.4 vs 180.2 ± 181.6 $p=0.833$) bulunmuştur. Komplikasyon gelişen grubun komplikasyonsuz grubu ile kıyaslandığında ise AST (112.9 ± 219 vs 195.8 ± 181.9 $p=0.051$), ALT (135.5 ± 301 vs 211.6 ± 208.8 $p=0.14$), ALP (101.8 ± 53.5 vs 220 ± 208 $p=0.055$), GGT (163.5 ± 207 vs 328.8 ± 346.4 $p=0.022^*$) total bilirubin (1.73 ± 2.4 vs 2.76 ± 3.13 $p=0.121$) ve direk bilirubin düzeyi (0.9 ± 2.18 vs 1.89 ± 2.77 $p=0.93$) saptanmıştır. Sonuçlar GGT dışında anlamlı olmasa da komplikasyon gelişmeyen grupta değerlerin yüksek olması ilginç bir detay olarak göze çarpmıştır.

122 hastanın ilk gün serum total protein (g/dl), albumin (g/dl) düzeyleri ölçülmüş ve şiddet, nekroz ve komplikasyon ilişkisi tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.7: Total protein ve albumin değerleri.

	Total protein(g/dl)	Albumin(g/dl)
Hafif (n: 94)	7.26 ± 0.77	4.09 ± 0.57
Şiddetli (n: 28)	6.9 ± 1.07	3.53 ± 0.68
p değeri	0.036*	0.000*
Ödematöz (n: 108)	7.24 ± 0.82	4.02 ± 0.61
Nekrotizan (n: 14)	6.75 ± 1.09	3.5 ± 0.66
p değeri	0.044*	0.004*
Komplikasyonsuz (n: 96)	7.3 ± 0.82	4.05 ± 0.61
Komplikasyonlu (n: 26)	6.8 ± 0.93	3.64 ± 0.64
p değeri	0.008*	0.004*

Sonuçlar değerlendirildiğinde total protein ve albumin düzeyindeki düşüklüğün her 3 patolojiyi göstermede de anlamlı olduğu gözlemlenmiştir.

122 hastanın ilk 48 saat içinde alınan arteryal kan gazındaki pO₂, saturasyon, pH ve serum bikarbonat (HCO₃) değerleri incelenmiş ve şiddet, nekroz ve komplikasyon ilişkisi tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8: Arteryal kan gazı değerleri.

	pO ₂	saturasyon	pH	HCO ₃
Hafif (n: 94)	75.4±11.9	96.2±1.58	7.45±0.48	22.69±2.03
Şiddetli (n: 28)	67.4±13.4	93.9±2.95	7.447±0.46	20.09±4.5
p değeri	0.003*	0.000*	0.511	0.000*
Ödematöz (n:108)	74.3±12.45	95.9±1.77	7.45±0.49	22.2±2.69
Nekrotizan (n: 14)	67.8±13.4	93.8±3.8	7.447±0.42.6	21.35±4.9
p değeri	0.072	0.000*	0.686	0.336
Komplikasyonsuz (n: 96)	74.5±12.6	96±1.8	7.452±0.49	22.36±2.6
Komplikasyonlu (n: 26)	70.15±12.7	94.6±3.12	7.453±0.43	21.07±4.08
p değeri	0.12	0.003*	0.973	0.053

Sonuçlar özellikle pO₂ ve saturasyon açısından anlamlı saptanmıştır. HCO₃ değeri de şiddetli pankreatiti saptamada değerli bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Yine de şiddetli ve nekrotizan grubda pO₂ ortalama değeri 60mmHg ve üzerindedir.

Serum sodyum ve potasyum değerlerinde şiddetli ve hafif pankreatit grupları ve nekrotizan ve ödematöz pankreatit grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır değerler birbirine oldukça yakındır.

122 hastanın 2.gün bakılan kalsiyum değerleri (mg/dl) incelendiğinde şiddetli grub hafif pankreatit grubu ile kıyaslandığında (7.8 ± 1.36 vs 8.89 ± 0.84 $p=0.000^*$), nekrotizan grub ödematöz ile kıyaslandığında (7.3 ± 1.47 vs 8.8 ± 0.88 $p=0.000^*$) ve komplikasyon gelişen grub gelişmeyen ile kıyaslandığında ise (7.74 ± 1.45 vs 8.89 ± 0.8 $p=0.000^*$) saptanmış, kalsiyum değeri her üç grub içinde oldukça anlamlı sonuçlar vermiştir.

Hastaların (n:122) hemogram verileri (ilk gün lökosit (/mm³) ve trombosit (10³/mm³) ilk ve ikinci günlerde hematokrit (htc) (%) düzeyleri tablo 4.9 de verilmiştir

Tablo 4.9: Hastaların hemogram verileri

	Lökosit 1	Htc1	Htc2	Trombosit
Hafif (n: 94)	11.028±3634	39.9±4	38.8±4	242±73
Şiddetli (n: 28)	14582±6581	41.6±5.6	39.4±4.29	225±59
p değeri	0.000*	0.091	0.54	0.262
Ödematöz (n:108)	11.421±4209	40.05±4.3	38.8±4.1	239±73
Nekrotizan (n:14)	15107±6827	42.8±4.9	39.4±4	225±40
p değeri	0.005*	0.03*	0.636	0.476
Komplikasyonsuz (n: 96)	11320±4168	39.95±4.1	38.9±4	240±72
Komplikasyonlu (n: 26)	13780±5986	41.9±5.4	39.2±4.26	227±63
p değeri	0.017*	0.05*	0.739	0.392

Hastaların ilk başvuruındaki kan glukozu düzeyleri (mg/dl) hafif gruba kıyasla şiddetli grubda bir miktar yüksek (149 ± 58 vs 131 ± 51 $p=0.122$) bulunsa da sonuç anlamlı bulunmamıştır. Komplikasyon gelişen hastaların ortalamaları gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. (155.5 ± 56 vs 129.9 ± 51 $p=0.029^*$) nekrotizan pankreatit ayırımında da glukoz değeri anlamlı kabul edilmemiştir. (156.5 ± 65 vs 132.6 ± 51 $p=0.11$)

Hastaların ortalama yatış süreleri skorum sistemleri, BT şiddet indeksi, Balthazar skoru, şiddet, nekroz ve komplikasyon varlığına göre eksitus olan 6 hasta çıkarıldıktan sonra hesaplanmış ve ortalama değerler tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Hastaların ortalama yatış süreleri

	Toplam yatış süresi ortalamaları
Apache II 8'in altı (n:96)	9.4 gün
Apache II 8 ve üzeri (n:20)	12.85 gün
Glasgow 3'ün altı (n:92)	8.89 gün
Glasgow 3 ve üzeri (n:24)	14.25 gün
Ranson 3'ün altı (n:65)	8.28 gün
Ranson 3 ve üzeri (n:51)	12.2 gün
BT şiddet indeksi 0-3 (n:86)	8.86 gün
BT şiddet indeksi 4-5 (n:17)	15.53 gün
BT şiddet indeksi 6 ve üzeri (n:7)	15.14 gün
Balthazar grade B (n:20)	9 gün
Balthazar grade E (n:24)	14.5 gün
Hafif pankreatit (n:94)	8.9 gün
Şiddetli pankreatit (n:22)	14.45 gün
Ödematöz pankreatit (n:106)	9.35 gün
Nekrotizan pankreatit (n:10)	16.9 gün
Komplikasyonsuz pankreatit (n:95)	8.89 gün
Komplikasyonlu pankreatit (n:21)	15 gün
Tüm hastalar (n:116)	10.29 gün

Çalışma boyunca 6 hastada eksitus gerçekleşmiştir. Bunlardan ikisinde ilk 4 gün içinde eksitus gerçekleşmiş olup bu nedenle 7.gün verileri değerlendirilememiştir. Eksitus olan hastalar incelendiğinde tüm hastaların 50 yaş üzeri 3'ünün 75 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür. 3'ü kadın 3'ü de erkekti. 4'ü biliyer 2'si ERCP pankreatiti idi. 4'ünün kronik hastalığı bulunmaktaydı. LDH düzeyi ortalaması 1094, albumin düzeyi ortalaması 3.2, kalsiyum düzeyi ortalaması 6.8, üre 1.gün ortalaması 68.7, 2.gün 64.8 ile şiddetli gruba oranla oldukça farklı düzeylerdeydi. ESH 1., 2. ve 7.günler ile CRP 1. ve 2. günlerde şiddetli gruba oranla anlamlı farklılık saptanmadı fakat CRP 7.günde ortalamanın 22.65 ile şiddetli gruba kıyasla bile çok yüksek olduğu görülmüş ve mortaliteyi ön görebilecek bir gösterge olabileceği düşünülmüştür. Skorlama sistemlerine gelince skor ortancaları değerlendirildiğinde bu değer Apache II için 9, Glasgow için 4.5, Ranson için 6.5, Balthazar skoru için 4 (grade E) ve BT şiddet indeksi için 5.5 olduğu görüldü. Mortaliteyi öngörmede BT skorlama sistemlerinin klinik skorlama sistemlerine üstün olabileceği düşünülmüştür.

5- TARTIŞMA

Akut pankreatitin hafif veya şiddetli olup olmadığını erken dönemde belirlemek ve risk sınıflamasını yapmak hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmak açısından önemlidir. Şiddeti belirlemek için çeşitli laboratuvar göstergeleri ve skorelama sistemleri üzerinde durulmakta ve çalışmalar yürütülmektedir. Ne yazık ki çalışmaların çoğu tek merkezli ve az sayıda hastayı kapsamaktadır ve bazı laboratuvar göstergeleri ile ilgili sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir.

Akut pankreatitde prognostik faktör olarak kullanılacak laboratuvar göstergesinin hızlı ve basit olması, yaygın olarak kullanılabilmesi ve pahalı olmaması gerekmektedir. CRP'nin şiddeti göstermedeki başarısı görüldükten sonra şiddeti ondan daha iyi gösterebilecek çeşitli göstergeler üzerinde çalışılmış fakat hiçbirinin CRP'ye üstünlüğü net olarak gösterilememiştir.

Çeşitli akut faz proteinlerinin akut pankreatit şiddetini gösterebileceğine dair pek çok yayın bulunmaktadır fakat en eski akut faz yanıtı göstergelerinden ESH ile akut pankreatit ilişkisini gösteren net veriler ve çalışmalar bulunmamaktadır. ESH en eski akut faz reaktanı olup basit, kolay uygulanabilir, hemen hemen tüm hastanelerde bulunan, bazen laboratuvar personeline bile ihtiyaç olmadan bakılabilecek bir göstergedir. Bu çalışmada ESH'nın pankreatit şiddeti ve nekroz ile olan ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda ESH değerleri gözden geçirildiğinde nekrozu saptamada 1., 2. ve 7. günlerde anlamlı olmadığı, hatta 1. ve 2. günlerde ödematoz grupta nekrotizan grub ile kıyaslandığında ESH'nın hafif yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda şiddetli pankreatit vakaları tek bir skorelama sistemine göre değil 1992 Atlanta kriterleri temel alınarak oluşturulan bir sınıflamaya göre ayrılmıştır.(69) Buna göre nekroz gibi ciddi komplikasyonlar gelişen ve/veya hem Apache II skoru 8 ve üzeri hem de Ranson skoru 3 ve üzeri olan hastalar şiddetli pankreatit grubu olarak kabul edilmiştir. Bu Whitcomb'un çalışmalarında sıklıkla kullandığı bir sınıflamadır. Hafif pankreatit grubu şiddetli ile kıyaslandığında 1., 2. ve 7. günlerde yine anlamlı sonuçlar elde edilememiş fakat bu kez her 3 günde de ESH değerlerinin şiddetli grupta daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. Sonuç olarak ESH'nın ne nekrotizan pankreatiti ne de şiddetli pankreatiti ayırmada anlamlı olmadığı

görülmüş ayrıca CRP ile birlikte ESH değerlendirmesi ve günler arasında ESH değişikliklerinin de şiddet ile ilişkisi bulunamamıştır. Anlamli sonuçlar vermediğinden ve standart sapma değeri büyük olması nedeni ile ESH için bir sınır değeri ya da duyarlılık özgüllük hesabı yapılamamıştır.

Bunun nedeninin ESH 'nın dilusyonel problemler, yetersiz karıştırma, numunenin sıcaklığının yüksek olması ve numunenin bekleme koşulları gibi teknik nedenlerden etkilenmesi veya fibrinojen seviyesindeki değişiklikler gibi protein anormallikleri olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca ESH çeşitli kronik ve inflamatuvar hastalıklardan etkilenmektedir. Çalışmamızdaki hastaların verileri göz önüne alındığında bu hasta grubunda ESH'nı etkileyen nedenlerden olan yaş ve cinsiyet ile arasında pozitif bir korelasyon saptanamamıştır. ESH'nın CRP'e oranla daha geç yükselen ve daha geç düşen bir gösterge olması da anlamlılığını etkilemiş olabilir.

Tek tek skorum sistemi ile olan ilişkisine bakacak olursak ESH Apache II ile anlamlı sonuç vermezken Glasgow ve Ranson skorum sistemi ile her 3 günde de anlamlı sonuçlar vermiştir. Bunun nedeninin her iki skorum sisteminde de ESH ile pozitif veya negatif korele olabilecek akut faz reaktanları ve ESH'nı etkileyebilecek etkenlerin kriter olarak bulunması olabileceği düşünülmüştür. Ranson skorum sisteminde lökosit sayısı, hematokrit seviyesindeki düşme ve yaş, Glasgow skorum sisteminde ise yine yaş ve lökosit sayısı ayrıca albumin düzeyindeki düşüklük kriterler arasında bulunmaktadır.

2010 kasım ayında yayınlanan Tayland'da yapılan 50 hastayı içeren prospektif bir çalışmada ESH ve CRP, hastalar hastaneye başvurduktan sonraki ilk 48 saat içinde 12 şer saat aralıklarla ölçülmüş ve ciddi pankreatit olgularında hafif ödematoz pankreatite oranla 36.saatde daha yüksek ESH (77 ± 4.7 vs 50 ± 4.8 mm/h $p=0.002$) ve daha yüksek CRP (218 ± 30.7 vs 97 ± 12.1 mg/L ; $p<0.001$) değeri görülmüş ve 24.saatde ESH ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesinin prognoz açısından önemli olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmada bizim çalışmamız ile benzer dışlama faktörleri kullanılmış yine benzer şekilde semptomların başlaması üzerinden 72 saatden fazla geçen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.(70)

Tayland merkezli ESH-akut pankreatit çalışmasında 36. ve 48.saat ESH değeri anlamlı bulunmuştur. İki çalışma arasındaki farklılıklara ve neden farklı

sonuçlar çıktığına bakacak olursak, iki çalışmanın örneklem büyüklükleri farklıdır (Tayland alışması 50 bizim çalışma 101 hasta), hastaların şiddetli ve hafif pankreatit ayırımında da farklılık bulunmaktadır. Tayland alışmasında Atlanta kriterlerinin kullanıldığı ve sistemik ya da lokal komplikasyonlardan herhangi birinin olduğu hastaların şiddetli pankreatit kabul edildiğı belirtilmiştir. Bizim alışmamızda ise nekroz gibi ciddi komplikasyonlar gelişen ve/veya hem Apache II skoru 8 ve üzeri hem de Ranson skoru 3 ve üzeri olan hastalar şiddetli pankreatit olarak kabul edilmiştir. Tayland alışmasında ESH 12 saat ara ile otomatik ESH analizatörüyle değeriendirilmiş, bizim çalışmamızda ise 1., 2. ve 7.günlerde ESH Westergreen yöntemi ile çalışılmıştır. (iki yöntem birbirinin eşdeğeri kabul edilmektedir) Tayland çalışmasında popülasyonun %20'sinin ERCP sonrası pankreatit olan hastalar olduğu ve bunun sonuçları etkileyebileceğı belirtilmiştir. Bizim alışmamızda ise %12.8'ini ERCP sonrası pankreatit olan hastalar oluşturmaktadır ve bu hastalarından ESH ortalamaları hafif ve ödematöz gruba benzerlik göstermektedir. Yine de Tayland çalışmasında da CRP'nin özgüllüğünün 36.saat ve 48.saatde ESH'na göre çok daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

Her iki çalışmanın da en büyük eksikliğinin örneklem büyüklüklerinin nispeten küçük olması ve ESH'nı etkileyen tüm faktörlerin dışlanamaması olduğu görölmektedir.

CRP'nin akut pankreatitte şiddeti ve nekrozu göstermedeki yeri ile ilgili 90'lı yıllardan bu yana bir çok çalışma yapılmış olup birçok veri elde edilmiştir. Genelde 48.saat CRP değeriilerinin değeri olduğuna dair veriler olmakla birlikte hastanın ilk başvurusunda bakılan CRP düzeyinin >100mg/L (71-72) veya >150mg/L (58,73) olmasının ciddiyeti gösterebileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır. 48.saat CRP düzeyinin sınır değeriinin kaç olması gerektiğı hala tartışma konusudur. Çeşitli kılavuzlarda(58) ve upto date'de sınır değeri >150mg/L kabul edilmekle beraber bu değeri farklı çalışmalarda 200-210 mg/L'e kadar çıkmaktadır. Yine bu çalışmalarda ilk 3 ya da 4 gün içinde de CRP'nin bu seviyelere çıkmasının prognoz açısından anlamlı olabileceğı belirtilmektedir.(74-75)

CRP değeriendirmesinin hala bazı sitokinlerden ve çeşitli biyokimyasal göstergelerden daha değeri ve altın standart olduğuna, BT skortlama sistemi ile beraber akut pankreatit şiddetini göstermede kullanılması gerektiğine dair yayınlar

çoğunlukta ve genel kanı bu yönde olmakla beraber (76-79) diğer göstergelerin de yararlı olacağını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bunlar arasında IL-6 (80-82), prokalsitonin(83-84), IL-8(53,85), SAA(86) ve çeşitli biyokimyasal göstergeler ve akut faz yanıtı elemanları bulunmaktadır.

Ayrıca CRP'nin pankreatik nekrozu gösterdiğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.(47,52,87) Bir çalışmaya göre CRP'nin 140 mg/l ve üzeri olması (88) diğer bir çalışmada ise 200 mg/l ve üzeri olması (75) pankreatit vakalarında nekrozu saptamada anlamlı sonuçlar vermiştir.

Bu çalışmada CRP ile şiddet ilişkisine baktığımızda hem bizim sınıflamamız(69) hem de tüm skrolama sistemlerine göre (Apache II skrolama sisteminde CRP 1.gün hariç) tüm günlerde anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu da CRP'nin şiddeti göstermede bağımsız bir gösterge olabileceğini ve skrolama sistemlerinde yer alabileceğini göstermektedir. Bu CRP'nin ESH'na kıyasla daha erken (24-72.saat) yükselen ve inflamasyonun azalması ile daha kısa sürede düzelen bir gösterge olmasından kaynaklanabilir. Çeşitli çalışmalarda farklı bildirilen şiddetli pankreatiti belirleyen 2.gün CRP sınır değeri bizim çalışmamızda 17mg/dl ve üzeri bulunmuştur ve diğer çalışmalarla benzer şekilde %62 duyarlılık ve %63 özgüllüğe sahip olduğu gözlemlenmiştir.(89) Dolayısıyla CRP şiddeti tek başına belirlemede yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Yine de CRP'nin IL-6, IL-8 ve SAA gibi göstergelerden hem elde olan çalışmaların fazlalığı,hem maliyet hem de ulaşılabilirlik göz önüne alındığında çok daha üstün olduğu gözlemlenmektedir. Prokalsitonin değerinin ilk 24 saat içinde, 48.saat CRP değerlendirmesine göre daha faydalı olabileceğine dair yayınlar da vardır.(90-91) Fakat klinik kullanımı CRP kadar yaygınlaşmış bir gösterge değildir üstelik maliyeti de yüksektir.

Çalışmamızda ayrıca 7.gün CRP değerinin sınır değer 10 mg/dl ve üzeri kabul edildiğinde %71 duyarlılık ve %74 özgüllük ile nekrotizan pankreatit ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak 7.gün CRP yüksekliğinin devam etmesi nekroz gelişimi açısından uyarıcı olabilir ve hastaya BT çekilmesi gerekebilir. Çalışmada 2. gün ve 7.gün arasındaki değerler değerlendirilmemiştir belki aradaki değerler nekroz gelişimini daha erken saptamada yararlı olabilir.

Obezite'nin akut pankreatitte risk faktörü olup olmadığı daha önce araştırılmış ve Johnson ve ark. Apache II skoru ile Apache-O (VKİ:26-30 olan olgulara ek 1 puan ve >30 olan obez vakalara ek 2 puan verilerek oluşturulmuş) skorunu karşılaştıran çalışmasında Apache-O skorunun ciddiyeti saptamada daha yararlı olacağı sonucuna varmıştır.(92) VKİ >30 olmasının kötü klinik gidişle ilişkili olabileceğini savunan başka araştırmacılar da olmuştur.(41) Obez hastalarda çeşitli adipokinlerin (adiponektin, leptin, visfatin, resistin) ve çeşitli sitokinlerin (TNF-alfa, IL-6..vb) salınımının arttığı ve bunun da inflamasyonu ve şiddeti arttırdığı düşünülmektedir (93) fakat adiponektinin ciddi pankreatit ile ilişkisiz olduğunu öngören araştırmacılar da vardır.(94) 2010 temmuzda yayınlanan bir çalışmada bel çevresindeki her 1 cm artışa karşın ciddi pankreatit geçirme olasılığının %16 arttığı tesbit edilmiştir. (95) Yine de Apache-O skora sisteminin yararsız olduğunu ve obezitenin ciddi akut pankreatit için bağımsız bir risk faktörü olmadığını gösteren yayınlar da vardır.(96) Obezitenin akut inflamatuvar yanıt ve sitokin salınımı ile olan ilişkisinin zayıf olduğu da söylenmektedir. (97) 2007 tarihli 87 hastayı kapsayan bir çalışmada hastalar bizim çalışmamızdakine benzer şekilde normal kilolu (VKİ<25), aşırı kilolu (VKİ25-30<), 1. derece obez (VKİ30-35<) 2. derece obez VKİ(>=35) olarak gruplara ayrılmış ve gruplar arasında da şiddet ve lokal ya da sistemik komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(98) Bu çalışmada da çalışmaya alınan 122 hasta bir önceki çalışma ile benzer şekilde gruplandırılmış ve gruplar arasında nekroz ve komplikasyon gelişimi ayrıca pankreatit şiddeti açısından değişiklik olmadığı görülmüştür. Çalışmalar arasındaki farklılıklar nedeni ile obezite ve şiddetli pankreatit ilişkisini göstermeye yönelik çok merkezli ve daha çok hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, ayrıca obezitenin yanı sıra visseral yağlanma ve santral obezitenin şiddet ve nekroz ile olan ilişkisinin incelenmesi gerekebilir.

Hangi laboratuvar göstergeleri ve demografik verilerin şiddet sınıflamasında kullanılacağı ayrı bir tartışma konusudur. 2010 tarihli bir derlemede kreatinin düzeyinin >2 mg/dl, kalsiyum düzeyinin <8.5 mg/dl, erken hiperglisemi, albumin düzeyinin <2.5 g/dl, CRP düzeyinin >150 mg/dl ve prokalsitonin düzeyinin >1.8 ng/ml olmasının bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir.(99) Yine 2010 tarihinde mortalite görülen 338 ciddi pankreatit hastasını içeren bir çalışmada total kolesterolün mortalite açısından koruyucu bir faktör olduğu, CRP düzeyinin >170 mg/dl ve albumin düzeyinin 30g/L olmasının prognostik göstergeler olduğu ve

albumin düzeyinin CRP'ye üstün olduğu gösterilmiştir.(100) Bizim çalışmamızda da üre 1.gün, kreatinin, LDH ve lökosit düzeylerindeki yüksekliğin ve total protein, albumin, oksijen saturasyonu ve kalsiyum düzeyindeki düşüklüğün şiddet, nekroz ve komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca üre 2. gündeki yüksekliğin ve pO₂ ve bikarbonat düzeyindeki düşüklüğün şiddet ile ve üre 2. günün komplikasyon ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuçta akut pankreatitin neden olduğu volüm kaybının en önemli komplikasyonlarda biri prerenal böbrek yetmezliğidir, ayrıca solunum patolojileri ve akciğer komplikasyonları da birçok kaynakta belirtildiği gibi şiddeti gösterir, albumin de bir negatif akut faz göstergesi olarak tıpkı CRP gibi inflamasyonu göstermektedir. (99,100) Bu göstergelerin hastanın prognozu açısından klinisyeni uyarıcı olduğu ve mevcut skora sistemlerinde bir arada değerlendirilmeleri gerektiği ve mortaliteyi de öngörmemizi sağlayabilecekleri düşünülmüştür. (101)

Öte yandan bizim çalışmamızda Ranson skora sisteminde yer alan AST ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinin akut pankreatitte genel olarak normalden yüksek olmakla birlikte şiddet, nekroz ve komplikasyon ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Pankreatit gelişimi sırasında karaciğerde gelişen lipid peroksidasyonu, endotoksin uyarımı sonucu Kupffer hücrelerinden salınan TNF-alfa ve pankreatit ilişkili asit sıvısının kaspaz aktivasyonuna neden olması gibi faktörlerin pankreatitte karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye neden olduğu belirtilmektedir.(102-104) 1974'de Ranson ve arkadaşlarının yayınladığı skora sistemine göre AST pankreatitte prognostik bir gösterge olarak ele alınmıştır. Fakat bundan sonra yapılan çalışmalarda bilier pankreatit olgularının %15-20'sinde karaciğer testlerinin normal olabileceği (105), artmış LDH/AST oranının nekrozu gösterebileceği (106) ve AST değerinin komplikasyonları değerlendirmede yararlı olmadığı da yayımlanmıştır. (107)

Kontrastlı abdomen BT nekroz tanısında hala altın standart kabul edilmektedir. Balthazar tarafından geliştirilen BT skora sisteminin pankreatit şiddetini göstermedeki önemi çeşitli araştırmalarda incelenmiş ve BT skoru 5'in üzerinde olan olgularda hastanede uzun süre kalışın 17 kat, nekroztomiye gidişin 10 kat ve mortalitenin 8 kat arttığı gözlenmiştir. (59) Balthazar'ın kendi yapmış olduğu çalışmada skoru 3 ve altında olanlarda mortalite oranı %0 ve morbidite oranı %2 iken 7 ve üzerinde ise mortalite %17 ve morbidite %92 saptanmıştır.(108) Başka

çalışmalarda da BT skarlama sisteminin (BT hastaneye başvurdan 72 saat sonra çekilmiş.) Apache II skarlama sistemi ve Ranson skarlama sistemine üstün olduğu gösterilmiştir.(109-110) Diğler bir çalışmada yine 5 ve üzerinde BT skoru 15 kat artmış mortalite ile ilişkili bulunurken Ranson skoru ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(111) Bu çalışmada da hem BT şiddet indeksinin hem de nekroz varlığı hesaba katılmadan hesaplanan Balthazar skorunun şiddet ve hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki eksiklik tomografilerin genel olarak acil serviste hastaların ilk başvurularında çekilmiş olmasıdır, bu nedenle bazı nekrotizan vakalar ödematöz olarak değerlendirilmiş olabilir. Yinede her iki skarlama sistemi de hastanın prognozunu göstermede diğler skarlama sistemleri kadar faydalıdır ve klinik kullanımda yer almalıdır.

Çeşitli çalışmalarda hangi skarlama sisteminin pankreatiti şiddetini göstermede daha yararlı olacağı araştırılmıştır. Skarlama sistemlerini karşılaştırma amacı ile yapılan bir çalışmada Apache II skorunun duyarlılığı %76 özgüllüğü %61.5, Ranson skorunun duyarlılığı %76.2 özgüllüğü %69.2 ve Glasgow skorunun duyarlılığı %78.6 özgüllüğü %84.6 bulunmuştur. Aynı çalışmada Glasgow skoru duyarlılık ve özgüllük açısından diğlerlerine üstün bulunurken 30 günlük mortaliteyi bir yoğun bakım skarlama sistemi olan SOFA skorunun daha iyi gösterdiği saptanmıştır.(60) Yine başka bir çalışmada mevcut skarlama sistemleri ile nekrotizan pankreatit arasında bir ilişki saptanmamış CRP'nin ise nekrozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(48) Glasgow ve Ranson skoru için 48. saati beklemek gerekirken Apache II skorunun anlık olarak ölçülebilmesi önemli bir avantaj olarak görülmektedir. Çalışmaların genel olarak gözden geçirildiği bir derlemede akut pankreatit şiddetini saptamada 48.saatde duyarlılığın Apache II için %56-78, Ranson için %75-89, Glasgow için %45-75 özgüllüğün Apache II için %52-64, Ranson için %54-71, Glasgow için %63-89 olduğu belirtilmiştir.(89)

Bizim çalışmamızda skarlama sistemleri incelendiğinde pankreatik nekrozu saptamakta duyarlılıklarının düşük olduğu gözlemlenmiştir. Zaten BT bulguları ile Apache II ve Ranson skorunun korele olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Komplikasyon gelişimini değerlendirmede Apache II ve Glasgow anlamlı sonuç verirken yine duyarlılıklarının düşük olduğu gözlemlenmiştir burda en iyi sonucu %44.8 duyarlılık ve %86 özgüllükle Glasgow skarlama sistemi vermiştir. Şiddeti değerlendirmede en iyi sonucu diğler çalışmalarda olduğu ve AGA'nın kabul ettiğı gibi

%85 duyarlılık ve %94 özgüllükle Apache II skarlama sistemi vermiştir.(58) Bunu Glasgow skoru %62 duyarlılık ve %89 özgüllükle takip etmektedir. Ranson skorunun ise duyarlılığın düşük olduğu gözlemlenmiştir, aslında Ranson kriterleri arasında olan lökosit sayısı, LDH, kalsiyum, pO₂, kan üre azotu gibi değlerlerin şiddet ve komplikasyon varlığı ile sıkı ilişkisi olduğu görölmüş fakat Ranson skarlama sisteminin tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğı bazı göstergelerin sınır değlerinin yenilenmesi gerekliliğı de gözlemlenmiştir. Apache II skorunun günlük değlendiriliyor olması nedeni ile diğler skarlama sistemlerinden üstün olduğu görölmüştür. Glasgow skorunu Ranson skor sistemi ile pek çok aynı kriteri içermesine karşın çok daha duyarlı olduğu, bunun nedeninin pek çok kriterin sınır değlerinin değıştırilmiş olması ve albumin gibi CRP'den daha yararlı olduğu düşünölen bir göstergenin eklenmiş olması olduğu düşünölmüştür.(100) Yine de hastanın ilk geldiğı gün değlendirilebilecek, Apache II'ye oranla daha basit, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir skarlama sistemi geliştirilmesi gerekliliğı vardır. Bunun için de yine uzun süreli, çok merkezli ve çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak ESH akut pankreatitte nekrozu ve şiddeti belirlemede anlamlı sonuçlar vermemiş, CRP'nin ESH'a kıyasla çok daha duyarlı, özgül ve bağımsız bir faktör olduğu görölmüştür. ESH'ını etkileyen tüm faktörlerin dışlanmaya çalışılması ise onu pratik ve maliyeti uygun bir gösterge olmaktan çıkarabilir. Yine ESH'ının standart sapmasının fazla olması daha geniş populasyon ile yapılacak çalışmalarda anlamlı sonuçlar çıksa dahi ESH için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir sınır değ saptamayı zorlaştırmaktadır. CRP ise şiddeti saptamada skarlama sistemlerinde yer alabilecek fakat tek başına değlendirildiğinde yetersiz duyarlılık ve özgüllükte bir gösterge olup maliyeti ve ulaşılabilirliği nedeni ile üzerinde çalışılan diğler inflamatuvar göstergelerden haklı üstünlüğünü de sürdürmektedir.

ÖZET

Akut Şiddetli Nekrotizan ve Hafif Ödematöz Pankreatit Ayırımında Sedimentasyon, C reaktif protein ve Diğer Labotaruar Göstergelerinin Önemi

Amaç: Akut pankreatit (AP) seyrinde farklı inflamatuvar göstergeler hastalığın prognozunu tayin etmede kullanılabilmektedir. Bu çalışmada hafif ödematöz ve ciddi nekrotizan pankreatit ayırımında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ve diğer laboratuvar göstergelerinin öneminin araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 122 akut pankreatit hastası prospektif olarak incelenmiş, 101'inin 1. 2. ve 7 günlerde ESH ve CRP değerleri ölçülmüştür. Hastaların skarlama sistemlerine göre pankreatit şiddeti ve ayrıca BT şiddet indeksi kaydedilmiştir.

Sonuçlar: Hastaların yaş ortalaması 58.21 olup %62.4'ü bayandı. Skarlama sistemlerine göre 26 olgu (% 25.74) ciddi pankreatitdir, 25 olguda (%24.75) komplikasyon ve 14 olguda (%13.86) nekroz gelişmiştir. ESH değerleri ödematöz grub nekrotizanla ve hafif pankreatit grubu şiddetli ile karşılaştırıldığında 1., 2. ve 7.günlerde anlamlı sonuç vermemiştir. CRP şiddeti saptamada tüm günlerde (CRP 1.gün (6.92±8.2 vs 14.55±15.8 p=0.012) 2.gün (15.45 ±11.36 vs 22.46± 13.0 p=0.018) ve 7.gün (6.94±7.5 vs 12.9±9.2 p=0.003)) nekrozu saptamada ise 7.günde (7.33 ±7.4 vs 15.62±10.5 p=0.007) değerli bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Şiddet için 2.gün bakılan CRP'nin sınır değeri 17mg/dl kabul edildiğinde duyarlılığının %62 özgüllüğünün %63 olduğu, nekroz için ise 7.gün sınır değeri 10mg/dl kabul edildiğinde duyarlılığının %71 özgüllüğünün %74 olduğu gözlenmiştir. Diğer laboratuvar göstergelerinden LDH, üre, albumin, pO₂, saturasyon, lökosit ve kalsiyum düzeyleri şiddetli ve nekrotizan olguların ayırımında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiş. Şiddeti saptamada Apache II %84.62 duyarlılık ve % 94.75 özgüllük ile diğer skarlama sistemlerini geride bırakmıştır.

Tartışma: ESH akut pankreatitte nekrozu ve atağın şiddetini saptamada anlamlı sonuç vermezken 1. 2.ve 7.gün bakılan CRP düzeyinin prediktif değeri bulunmaktadır.

SUMMARY

Erythrocyte Sedimentation Rate, C-Reactive Protein and Other Laboratory Parameters for the Prediction of Necrosis and Severity in Acute Pancreatitis

Objective: Different inflammatory parameters can be used in determination of prognosis of acute pancreatitis (AP). The objective of this study was to investigate the importance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and other laboratory parameters in the differentiation of mild edematous and severe necrotizing pancreatitis

Patients and Method: 122 patients with AP were prospectively enrolled. ESR and CRP were measured at first, second and seventh day after admission in 101 patients. Severity of AP was defined according to scoring systems and CT severity indexes were noted.

Results: The mean age of patients was 58.21 and 62.4 % were female. 26 patients (25.74%) were severe pancreatitis, 25 patients (24.75%) had complications and 14 patients (13.86%) developed necrosis. ESR values when mild group compared with severe and edematous compared with necrotizing did not give significant results. In determining severity CRP was a valuable marker for severity in all days (first day (6.92 ± 8.2 vs 14.55 ± 15.8 $p=0.012$) second day (15.45 ± 11.36 vs 22.46 ± 13.0 $p=0.018$) seventh day (6.94 ± 7.5 vs 12.9 ± 9.2 $p=0.003$)) and in determining necrosis CRP was valuable in seventh day (7.33 ± 7.4 vs 15.62 ± 10.5 $p=0.007$). CRP of 17mg/dl or greater predict severity at second day with a sensitivity 62 % and specificity 63 %. CRP of 10mg/dl or greater predict necrosis at seventh day with a sensitivity 71 % and specificity 74 %. Other laboratory indicators, LDH, urea, albumin, pO₂, saturation, white blood cell and calcium levels gave statistically significant results in selection patients with severe and necrotizing pancreatitis. In determining severity Apache II had sensitivity 84.62 % and specificity 94.75 % and has left behind the other scoring systems.

Conclusion: ESR to determine the severity of acute pancreatitis attack and necrosis did not give meaningful results while predictive value of CRP level is viewed at the 1st, 2nd and 7th day for the severity.

KAYNAKLAR

- 1- Amman D Warshaw AL, Acute pancreatitis Clinical Aspects and Surgical Management Bockus Gastroenterology 4th ed. Philadelphia WB Saunders:1985 p:3993-97
- 2- Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition p:1896-1902
- 3- Larvin,M. Assessment of clinical severity and prognosis. in acute pancreatitis Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997 Feb 9(2):112-30
- 4- Chen CC, Wang SS,Chao Y et al C-reaktif protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assesment of the prognosis of acute pancreatitis J. Gastroenterol Hepatol. 1992 Jul-Aug;7(4):363-6
- 5- Liu Q, Djuricin G, Nathan C et al The effect of interleukin-6 on bacterial translocation in acute canine pancreatitis Int. J. Pancreatol. 2000 Apr;27(2):157-65
- 6- Rattner, DW Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. Scand J Gastroenterol 1996;31(suppl) 219:6
- 7- Moreau JA, Zinsmeister AJ, Melton LJ Gallstone pancreatitis and effect of cholecystectomy. Mayo Clin Proc 1988;63:466
- 8- Bess MA, Edis AJ, Van Heerden JA Hyperparathyroidism and pancreatitis:chance or causal association? JAMA 1980;243:246
- 9- Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago Illinois,USA November 2002. Pancreas 2003;27:281-7
- 10- Opie EL. The Etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1991;12:182-5
- 11- Toskes PP.Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1990; Dec 19:783-91

- 12- Weis FU, Simon P, Witt H et al SPINK1 mutations and phenotypic expression in patients with pancreatitis associated with trypsinogen mutations J Med Genet 2003;40:e40 doi:10.1136/jmg.40.4.e40
- 13- Steer,ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. Digestion 1997;58 Suppl 1:46-9
- 14- Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedele B et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. J Clin. Invest. 2000; Sep;106:773-781
- 15- Saluja AK,Donovan EA,Yamanaka K et al. Cerulein induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. Gastroenterology 1997 Jul;113(1):304-10
- 16- Kingsnorth, A role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. Gut 1997;40(1):1-4
- 17- Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? Int J Pancreatol 1988;3(2-3):105-112
- 18- Agarwal N,Pitchumoni CS, Acute pancreatitis:a multisystem disease Gastroenterologist 1993;1(2):115-28
- 19- Sakai Y,Masamune A, Satoh A et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe pancreatitis. Gastroenterology 2003; 124(3):725-36
- 20- Schmid SW, Uhl W, Friess H et al The role of infection in acute pancreatitis. Gut 1999; 45(2):311-6
- 21- Le Bodic LL, Bingon JD, Raguenes O, et al. The hereditary pancreatitis gene map to chromosome 7 . Hum Mol Genet. 1996; 5(4):549-54.
- 22- Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al.SPINK1/PTSI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis Gastroenterology 2000 119(3):615-23

- 23- Cohn JA, Friedmn KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. N Engl J Med 1998 Sep 3; 339(10):653-8
- 24- Sharer N, Schwarz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis N Engl J Med 1998 Sep 3; 339(10):645-52
- 25-Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17: Suppl:S15-39.
- 26- Mishier JM, Durr GH. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch-confirmation by gelfiltration analysis of serum and urine. Am J Clin Pathol 1980;74(4):387-91
- 27-Jonson SG, Ellis CJ, Levitt MD. Mechanism of increased renal clearance of amylase/creatinine in acute pancreatitis. N Engl J Med 1976;295(22):1214-17
- 28- Agarwal N, Pitchumoni CS. Evaluating tests for acute pancreatitis . Am J Gastroenterol 1990; 85(4):356-66
- 29- Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2002;97(6):1309-18
- 30- Kylanpaa-Back M, Kemppaninnen E, Puolakkainen P et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. Br J Surg 2000;87(1):49-52
- 31- Iovanna JL, Keim V, Nordback I et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Gastroenterology 1994;106:728-34
- 32- Tenner S, Fernandez del Castillo C, Warshaw A et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predict severity in patients with acute pancreatitis. Int J Pancreatol 1997;21:105
- 33- Ranson JH, Turner JW, Roses DF et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. Ann Surg 1974; 179(5):557-66

- 34- Talamani G, Uomo G, Pezzilli R et al. Renal function and chest X rays in assessment of 539 acute pancreatitis patients. *Gut* 1997; 41:A136
- 35- Balthazar EJ, Freeny PC, Van sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994; 193(2):297-306
- 36- Morgan DE, Baron TH, Smith JK et al. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997; 203:773-8
- 37- Fagenholz PJ, Castillo CF, Haris NS et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis,1988-2003 *Ann Epidemiol* 2007 ;17:491
- 38- Bradley EL,3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga,september 11-13,1992.
- 39- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400
- 40- Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case fatality rates of acute biliary, alcoholic and idiopathic pancreatitis in California 1994-2001. *Pancreas* 2006 33:336-44
- 41- Martinez J,Johnson CD,Sanchez-Paya J et al. Obesity is a definiive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta analysis. *Pancreatology* 2006; 6(3):206-9
- 42- Jean-Louis Frossard, Pierre Lescuyer, Catherine M Pastor. Experimental evidence of obesity as a risk factor of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009 November 14;15(42):5260-5265
- 43- Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22(3):274-8
- 44- Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V et al. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11):2130-4

- 45- Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G et al. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005 Nov 28;11(44) :7018-23
- 46- Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW et al. Blackwell Science, Oxford 1998 p:489
- 47- Dambrauskas Z., Gulbinas A., Pundzius J et al. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand. J Gastroenterol* 2007;42:1256-64
- 48- De Campos T, Cerqueira C, Kuryura J. et al Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis *J Pancreas* 2008;9(6):690-97
- 49- Pezzilli B, Billi P, Plate L et al. Human pancreatic trypsin inhibitor in the assessment of the severity of acute pancreatitis. A comparison with CRP. *J Clin Gastroenterol* 1994 Sep 19(2) :112-7
- 50- Mofidi R., Patil PV, Suttie SA et al. Risk assessment of acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2009;96:137-150
- 51- Hirota M, Takada T, Kawarada Y et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006 13:33-41
- 52- Richie FC, Cholley BP, Lainse MJ et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003 March ;133(3):257-62
- 53- Digalakis MK, Katsoulis IE, Biliri K. et al Serum profiles of CRP, IL-8 and TNF- α in patients with acute pancreatitis. *HPB surgery* 2009; 2009:878490 Epub 2010
- 54- Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E et al. Procalcitonin strip test in early detection in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-7
- 55- Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008 November 7;14(41):6273-75

- 56- Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK et al. Role of tumor necrosis factor alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Schock* 2007;28:130-140
- 57- Talamani G, Uomo G, Pezzilli R et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999;177:7
- 58- UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54(Suppl III):iii1-iii9
- 59- Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of art *World J Gastroenterol* 2009 June 28;15(24) 2945-59
- 60- Juneja D, Gopal P, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *Journal of Critical Care* 2010 Jun;25(2):358.e9-e15
- 61- Balthazar MJ. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;23:603-13
- 62- Miao G. Reference values of erythrocyte sedimentation rate of adult healthy subjects. *Arch Med Res* 2002;33:506-9
- 63- Reinheart WH. Erythrocyte sedimentation rate-more than an old fashion? *Ther Umsch* 2006; 30:17-24
- 64- Aysalar U, Sandıkçı S, Akpınar E et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein :are they still worthwhile? *Turkish Journal of Family Practice* 2007; 11(4):154-162
- 65- Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1:653-7
- 66- Clyne B, Olshaker JS. The C reactive protein. *J Emerg. Med* 1999; 6 ;1019-25
- 67- Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of C1q binding site on C reactive protein. *J Immunol* 1001;166 3998-4004
- 68- Sung KC. Seasonal variation of C reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol* 2006;107:338-42

- 69- Oruc N, Papachristou GI, Whitcomb DC et al. Angiotensin-converting enzyme gene DD neither increases susceptibility to acute pancreatitis nor influences disease severity. *HPB* 2009; 11:45-49
- 70- Pongprassobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P et al. Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39:1226-30
- 71- De la Pena J, De las Heras G, Galo Peralta F. Prospective study of the prognostic value of C reactive protein, alpha-1 anti-trypsin and alpha-1 acid glycoprotein in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991 May;79(5):337-40
- 72- Lindner J, Skokanova V. Acute phase proteins in acute pancreatitis. *Rozhl Chir*. 1995 Feb;74(1):21-4
- 73- Makela JT, Eial H, Kiviniemi H et al. Computed tomography severity index and C reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2007 Jul;194(1):30-34
- 74- Birgisson H, Moeller PH, Birgisson S. Acute pancreatitis. prospective study of incidence, etiology, severity, and mortality in Iceland. *Laeknabladid* 2004 Mar;90(3):211-5
- 75- Alfonso V, Gomez F, Lopez A et al. Value of C reactive protein level in the detection of necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;26(5):288-93
- 76- Hjalmarsson C, Stenflo J, Borgström A. Activated protein C-protein C inhibitor complex, activation peptide of carboxypeptidase B and C reactive protein as predictors of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2009;9(5):707-17
- 77- Werner J, Hartwig W, Uhl W et al. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3(2):115-27
- 78- Kim YS, Lee BS, Kim SH et al. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 21;14(15):2401-5

- 79- Hagiwara A, Miyauchi H, Shimazaki S. Predictors of vascular and gastrointestinal complications in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(2):211-8
- 80- Stoelben E, Nage M, Ockert D et al. Clinical significance of cytokines IL-6, IL-8 and C-reactive protein in acute pancreatitis. *Chirurg*. 1996 Dec;76(12):1231-6
- 81- Jiang CF, Shiau YC, Ng KW et al. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc*. 2004 Sep;67(9):442-6
- 82- Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein and interleukin-6, levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2001 Oct;54(4):435-40
- 83- Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Nov;37(4):449-53.
- 84- Rau MB, Kempainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin: a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007 May ;245(5):745-54
- 85- Novovic S, Andersen AM, Ersboll AK et al. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study. *JOP*. 2009 May 18;10(3):256-62
- 86- Mayer JM, Raraty M, Slavin J et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002 Feb;89(2):163-71
- 87- Isenman R, Büchler M, Uhl W et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 1993 May;8(3):358-61.
- 88- Rau B, Cebulla M, Uhl W et al. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas*. 1998 Aug;17(2):134-9.
- 89- Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:2142-2150

- 90- Ammori BJ, Becker KL, Kite P et al. Calcitonin precursors in prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg* 2003;90:197-204
- 91- Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1593-1597.
- 92- Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of Apache II score and obesity score (Apache-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:1-6
- 93- Evans AC, Papachristou GI, Whitcomb DC et al. Obesity and risk of severe acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010 Jun;56(2):169-79
- 94- Sharma A, Muddana V, Lamb J et al. Low serum adiponectin levels associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2009 Nov;38(8): 907-12
- 95- Duarte-Rojo A, Sosa-Lozano LA, Saúl A et al. Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis, and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(2): 244-53
- 96- Papachristou GI. Obesity increases the severity of acute pancreatitis : preformance of APACHE-O score and correlation with inflammatory response. *Pancreatology* 2006;6:279-285
- 97- Mentula P et al. Early inflammatory response in acute pancreatitis is little affected by body mass index. *Scand J Gastroenterol.*2007 Nov;42(11):1362-8
- 98- Stimac D, Zrnic IK, Radic M et al. Outcome of the biliary acute pancreatitis is not associated with body mass index. *Pancreas* 2007;34(1):165-66
- 99- Pavlidis TE, Pavlidis ET, Skantamis AK. Advences in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini review. *HBPD Int.* 2010;9:482-6
- 100- Wang X, Cui Z, Li H et al. Nosocomial mortality and early prediction of patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Aug;25(8):1386-93.

- 101- Schienzeki M, Ueda T, Takeyema Y et al. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43(2):152-8
- 102- Mozhellin ME, Vengerovski AI, Sukhodolo IV et al. Liver damages during experimental acute pancreatitis. *Bull Exp Biol Med* 2001 Jul;132(1):647-9
- 103- Miyahara S, Isaji S. Liver injury in acute pancreatitis and mitigation by continuous arterial infusion of an antibiotic via the superior mesenteric artery. *Pancreas*. 2001 Aug;23(2):204-11.
- 104- Yang J, Fier A, Caster Y et al. Liver injury during acute pancreatitis: the role of pancreatitis-associated ascitic fluid (PAAF), p38-MAPK, and caspase-3 in inducing hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg*. 2003 Feb;7(2):200-7
- 105- Dholaki K, Pitchumoni CS, Agarwal N. How often are liver function tests normal in acute biliary pancreatitis? *J Clin Gastroenterol* 2004 Jan 38(1):81-3
- 106- Isogai M, Yamaguchi A, Hori A et al. LDH to AST ratio in biliary pancreatitis--a possible indicator of pancreatic necrosis: preliminary results. *Am J Gastroenterol*. 1998 Mar;93(3):363-7.
- 107- Abu-Eshy SA, Abolfotouh MA, Nawar E. Ranson's Criteria for Acute Pancreatitis in High Altitude: Do they Need to be Modified? *S J Gastroenterol*. 2008 Jan; 14(1): 20-23
- 108- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990 2:331-336
- 109- Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E et al. CT severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:253-60
- 110- Alhajeri A, Erwin S. Acute pancreatitis :value and impact of CT severity index. *Abdom Imag*. 2008 Jan-Feb;33(1):18-20.
- 111- Leung TK, Lee CM, Lin SY et al. Balthazar CT severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6049-52