

T.C.
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTLERDE MORTALİTE
VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr.MEHMET SERTKAYA
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
YRD.DOÇ.DR.FATİH MEHMET YAZAR
KAHRAMANMARAŞ-2016

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak gösterdikleri sabır ve nezaketten ve eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım; Prof.Dr.İlhami Taner KALE, Prof.Dr.Ertan BÜLBÜLOĞLU, Prof.Dr.Fikret EZBERCİ, Prof.Dr.Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU, Yrd.Doç.Dr.Arif EMRE ve tez danışmanım Yrd.Doç.Dr.Fatih Mehmet YAZAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Başta kıymetli ve engin tecrübelere sahip Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı olan annem dediğim güzel insan Prof.Dr.Hafize ÖKSÜZ olmak üzere tüm anestezi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathanede görevli tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Sami AKBULUT'a tez değerlendirme jürimde bulunma nezaketinden dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışma dönemimde istatistiksel bilgiler konusundaki desteklerinden dolayı Emire Bor'a ve sayfa düzeni konusundaki desteklerinden dolayı Arş.Gör.Dr.Ahmet Necati Şanlı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda ve ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve bu zorlu ve yoğun süreçte her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen eşim Remziye SERTKAYA'ya, kızlarım Zehra, Senem, Sümeyye Eslem ve oğlum İbrahim Taha'ya teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOT	35
4. BULGULAR.....	38
4.1. Mortaliteye Göre Değerlendirmeler	47
4.2. Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi 59	
4.3. Morbiditeye İlişkin Değerlendirmeler.....	61
4.4. Morbiditeye Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi 71	
4.5. İstatistiksel İncelemeler	73
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ.....	88
7. KAYNAKLAR:	89

ŞEKİLLER

Şekil 1.Beş haftalık bir insan embriyosunun pankreası(38)	6
Şekil 2.Altı haftalık bir insan embriyosunun pankreası(38)	7
Şekil 3.Pankreas Kanallarının görünümü(38)	8
Şekil 4.Asiner ve Kanal Hücrelerinin şematik görünümü	9
Şekil 5.Asiner ve Kanal Hücrelerinin daha ayrıntılı düzeyde şematik görünümü.....	9
Şekil 6.Pankreastaki Langerhans Adacıklarının şematik görünümü	11
Şekil 7.Pankreas Arterlerinin şematik görünümü	12
Şekil 8.Pankreas venlerinin şematizasyonu.....	12
Şekil 9.Akut Pankreatit Fîzyopatolojisinin şematizasyonu	21
Şekil 10.Cinsiyetlere göre hasta dağılımı.....	39
Şekil 11.Başvuru şekline göre dağılım	40
Şekil 12.Kolesistektomi yapıp yapılmamasına göre hastaların dağılımı	41
Şekil 13.Risk faktörlerinin dağılımı.....	42
Şekil 14.Morbidite faktörlerinin dağılımı	44
Şekil 15.Mortalite ve morbiditeye göre dağılımlar.....	45
Şekil 16.Ranson skorlarının dağılımı.....	46
Şekil 17.Mortaliteye göre yaş ortalamaları	48
Şekil 18.Mortaliteye göre semptom ile başvuru arasında geçen süre	49
Şekil 19.Mortaliteye göre hipertansiyon görülme oranları	49
Şekil 20.Mortaliteye göre diyabet görülme oranları	50
Şekil 21.Mortaliteye göre diğer hastalık görülme oranları	50
Şekil 22.Mortaliteye göre kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık varlığı ..	51
Şekil 23.Mortaliteye göre yoğun bakımda yatış oranları	52
Şekil 24.Mortaliteye göre hastanede yatış süresi.....	53
Şekil 25.Mortaliteye göre pankreatektomi yapılma oranları.....	53
Şekil 26.Mortalitye göre BUN48.saat ölçümleri	55
Şekil 27.Mortaliteye göre Ranson ölçümleri.....	56
Şekil 28.Mortalite varlığına göre Ca+2 48 ölçümleri	58
Şekil 29.Mortalite varlığına göre CRP ölçümleri	58
Şekil 30.Mortalite üzerine etkili faktörlerin ROC curve dağılımı	61

Şekil 31.Morbiditeye göre cinsiyet dağılımları	62
Şekil 32.Morbiditeye göre kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık varlığı .	63
Şekil 33.Morbiditeye Göre Glukoz Ölçümleri	65
Şekil 34.Morbiditeye göre BUN başvuru ölçümleri	66
Şekil 35.Morbiditeye göre Ranson 48.saat ölçümleri.....	67
Şekil 36.Morbiditeye göre NLR ölçümleri	68
Şekil 37.Morbidite varlığına göre Ca+2 48 ölçümleri	69
Şekil 38.Morbidite varlığına göre ALT ölçümleri.....	70
Şekil 39.Morbidite varlığına göre GGT ölçümleri	70
Şekil 40.Morbidite varlığına göre CRP ölçümleri.....	71
Şekil 41.Morbidite üzerine etkili faktörlerin ROC curve dağılımı.....	73

TABLolar

Tablo 1.Akut Pankreatit Nedenleri(47).....	16
Tablo 2.Akut pankreatit ile ilişkili ilaçlar(44).....	18
Tablo 3.Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi	36
Tablo 4.Etyolojik Faktörlere Göre Ranson Skorları	38
Tablo 5.Hastaların Demografik Verileri	39
Tablo 6.Tanımlayıcı özelliklere ilişkin dağılımlar	40
Tablo 7.Morbidite kriterlerine ilişkin dağılımlar	42
Tablo 8.Mortalite ve morbiditeye göre dağılımlar.....	44
Tablo 9.Laboratuvar sonuçlarının dağılımı	45
Tablo 10.Ranson skalasına göre dağılım	46
Tablo 11.Hemogram, GGT, NLR,CRP ve BTSS sonuçlarının dağılımı .	47
Tablo 12.Mortaliteye göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi....	47
Tablo 13.Mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi	48
Tablo 14.Mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi	51
Tablo 15.Mortaliteye Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	54
Tablo 16.Mortaliteye göre Ranson, bilirubin oranı, PLT farkı, NLR ve BTSS Sonuçlarının Değerlendirilmesi	55
Tablo 17.Mortaliteye göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi .	56

Tablo 18.Sınıflandırma Tablosu	59
Tablo 19.Multivariate Lojistik regresyon analizi sonuçları	59
Tablo 20.Mortalite üzerine etkili faktörlerin Area Under Curve Analizi	60
Tablo 21.Morbiditeye Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	61
Tablo 22.Morbiditeye Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	62
Tablo 23.Morbiditeye Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	64
Tablo 24.Morbiditeye göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi	64
Tablo 25.Morbiditeye göre Ranson, billirubin oranı, PLT farkı, NLR ve BTSS Sonuçlarının Değerlendirilmesi	66
Tablo 26.Mortaliteye göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi .	68
Tablo 27.Sınıflandırma Tablosu	71
Tablo 28.Multivariate Lojistik regresyon analizi sonuçları	72
Tablo 29.Morbidite üzerine etkili faktörlerin Area Under Curve Analizi	72

ÖZET

Akut pankreatit, sık karşılaştığımız, standart ve kendine has bir tedavisi olmayan, morbidite ve mortalitesi yüksek olabilen önemli bir inflamatuvar hastalıktır. Etyopatogenezde çok sayıda etken rol almaktadır.

Fakültemizde 2010-2016 tarihleri arasında akut pankreatit tanısı ile yatırılıp tedavi altına alınan toplam 273 hastanın morbidite ve mortalitesini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla bu hastaların dosyalarındaki verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik ve biyokimyasal bazı parametrelerin hastalık şiddeti ve dolayısıyla morbidite ve mortalitesi üzerinde etkili olup olmadıkları araştırıldı. İstatistiksel analiz için NCSS 2007, Mann Whitney U testi, Fisher-Freeman-Halton testi, Fisher's Exact testi ve Bacward Stepwise Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Yaş ortalaması 18 ile 98 (Mean±SD: 56,94±19,21) arasında değişen 273 hastanın 105'i erkek ve 168'i kadındı. Şifa ile taburcu olan (n=265) ve mortalite gelişen (n=8) hasta grupları arasında yaş, semptom ile başvuru arasında geçen süre, hipertansiyon ve diğer ek hastalıkların olması, kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık sayısı, yoğun bakımda takip gerektiren klinik durum, nekroz veya diğer nedenlerden dolayı opere edilme durumu, başvuru anındaki ve 48 saat içindeki Ranson değerleri, 48 saat içerisinde gelişen hipokalsemi ve başvuru anındaki CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tesbit edildi. Morbidite gelişmeyen (n=131) ve morbiditesi artmış hasta grupları arasında ise kadın cinsiyet, antibiyotik kullanılmasını gerektiren durumlar, kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık varlığı, başvuru anındaki hiperglisemi, nötrofil lenfosit oranı (NLR), BUN, ALT, GGT ve CRP değerleri ve 48 saat içindeki BUN yüksekliği, Ranson değeri ve hipokalsemi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tesbit edildi. Anlamlı sonuçlar veren parametrelerin Lojistik Regresyon Analizine göre mortaliteyi en iyi derecede sırasıyla Ranson 48.saat ölçümleri, semptom ile başvuru arasında geçen süre ve hastanın yaşı tahmin edebilmekte iken morbiditeyi ise en iyi derecede sırasıyla Ranson 48.saat ölçümleri, CRP ve NLR tahmin edebilmektedir.

Akut pankreatitin şiddetinin değişmesinde rol olarak mortalite ve morbiditesini etkileyen çok sayıda faktör sözkonusudur. Bütün hastalara karşı yaklaşımda hızlı ve kolay bir algoritmanın takip edilerek başlangıç aşamasında şiddetin değerlendirilmesi ve hastalık süresince bazı faktörlerin göz önünde bulundurulması hayati öneme sahiptir. Bundan dolayı hastalık şiddetinin erken değerlendirilmesi ve mortalite ve morbiditeyi etkileyen daha spesifik parametrelerin belirlenebilmesi için halen çok sayıda yüksek volümlü ve çok yönlü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, mortalite, morbidite



ABSTRACT

Acute pancreatitis is widespread inflammatory disease of pancreas gland which has no specific treatment and sometimes has high mortality and morbidity rate. Many different factors take part in the etiopathogenesis.

Were retrospectively analyzed data from files of total of 273 patients hospitalized in our faculty with a diagnosis of acute pancreatitis between 2010-2016 years in order to determine the factors affecting morbidity and mortality of these patients. Demographic, clinical, and some biochemical parameters were investigated in terms of their impact on the disease severity, and thus on morbidity and mortality of patients with acute pancreatitis. For statistical analysis, NCSS 2007, the Mann-Whitney U test, Fisher-Freeman-Halton test, Fisher's exact test and Backward Stepwise logistic regression analysis were used. Average age of 273 patients was ranging from 18 to 98 (mean \pm SD: 56.94 \pm 19.21) and 105 were women and 168 men. Between the patients discharged healthy (n=265) and the patients with mortality (n=8), there were statistically significant differences with regard to age, the time between symptoms and admission, hypertension and other disease, the number of diseases that require chronic use of drugs, clinical situations that require the intensive care unit, operation due to necrosis or other reasons, Ranson values on admission and in 48 hours, hypocalcemia developing within 48 hours and CRP values on admission. Between groups without morbidity (n=131) and with increased morbidity (n=134), there were statistically significant differences with regard to female gender, situations which requires the use of antibiotics, the presence of diseases that require chronic use of drugs, hyperglycemia, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), BUN, ALT, GGT and CRP values on admission and the elevation of BUN, hypocalcemia and Ranson values within 48 hours. In according to the logistic regression analysis of the parameters that have significant results, while the best parameters in predicting mortality were respectively the Ranson 48th measurements, the time elapsed between symptoms and admission and the age of patients, the best parameters in predicting morbidity were Ranson values within 48 hours, CRP and NLR, respectively.

Taking part in the change of the severity of acute pancreatitis, there is such a large number of factors affecting mortality and morbidity. Following a quick and easy algorithm for all patients to evaluate the severity of the disease in the initial phase and to keep in mind some factors for all duration of the illness is crucial. Therefore, for the initial assesment to determine the more specific parameters affecting the severity of the disease and mortality and morbidity, a large number of high-volume still and versatile work is needed.

Key Words: Acute pancreatitis, mortality, morbidity



1. GİRİŞ

Akut pankreatit; pankreasın proteolitik enzimlerinin parankim içerisine sızması ve etyolojik faktörler nedeniyle aktive olması ile glandın otodigesyonu sonucu gelişen, laboratuvar bulgusu olarak serumda amilaz ve lipaz düzeylerinin yükselmesi, fizik muayenede çoğunlukla kuşak tarzında karın ağrısı ile karakterize, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen pankreasın nonbakteriyel inflamasyonudur. Spesifik bir tedavisi olmayıp, mortalite ve morbiditesi yüksektir(1,2).

Akut pankreatit kendini sınırlayan, hafif ödem ve inflamasyon ile seyreden formu ile hemoraji ve nekroza neden olup mortalitesi yüksek olan şiddetli forma kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. Bundan dolayı hastaların hastalıktan etkilenme derecesi ve prognozu da akut pankreatitin şiddeti ile orantılı olarak farklılık göstermektedir(1,3). Sistemik inflamasyonun da eşlik ettiği şiddetli formun ekstrapankreatik etkileri ise lokal yağ nekrozunun yanısıra, ölüme yolaçabilen akut akciğer hasarı ve şoktur(4). Benzer şekilde, hastaların klinik bulguları da hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, sıvı sekestrasyonu, elektrometabolik bozukluklar ve tedaviye yanıt vermeyen sepsise kadar değişen derecelerde kendini gösterebilir. Akut pankreatitte mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken, hastalığın şiddetine göre oran da değişiklik gösterdiğinden bu oran enfekte olmuş nekrotizan pankreatitli hastalarda literatürde yaklaşık olarak %35 civarında bildirilmektedir(5).

Kısa dönemdeki mortalitenin büyük çoğunluğundan %95'lik bir oranla solunum sistemi komplikasyonları sorumlu tutulmaktadır(6). 405 vakalık bir otopsi çalışmasında, pankreatit oluştuktan sonraki ilk yedi gün içinde ölenlerin %95'inde mortalite sebebi pulmoner ödem ve konjesyon iken şeklinde rapor edilirken, yedinci günden sonra ölenlerin %77'inde enfeksiyon mortaliteden sorumlu durum olarak bildirilmiştir(7). Pulmoner sistemle ilgili komplikasyonlar pankreatik inflamasyon sürecinde salgılanan çeşitli sitokinlerin, akciğer parankiminde meydana getirdiği ciddi hasara dayandırılmıştır(8).

Akut pankreatitin etyopatogenezi ile ilgili yıllardır çok sayıda bilim adamı tarafından çalışmalar yapılmaktadır. 1856 yılında Fransız bir fizyolog olan Claude

Bernard, pankreatik kanal içine safranın kaçarak akut pankreatiti tetikleyebileceğini ileri atmıştır(9). 1889 yılında yine bu konuyla ilgili olarak Reginald Huber Fitz, gastroduodenit hastalığına sekonder olarak gelişen safra kanallarındaki inflamasyonu neticesinde akut pankreatit geliştiğini iddia etmiştir(10). Chiari ise, 19. Yüzyılın son zamanlarında, pankreatitte asıl patolojik olayın pankreasın kendi enzimleri tarafından otosindirimi olduğunu öne sürmüştür. 1901 yılında ise Eugen Opie ortak kanal teorisini öne sürmüştür. Bu teoriye göre ampullada takılı kalmış ve safranın duodenuma geçişini engellemiş bir safra taşının hem pankreatik kanalı hem de safra kanalının tıkanmasına yol açmakta ve safranın pankreas kanalına akması sonucu pankreas enzimleri aktifleşmekte ve pankreatitin başlamasına yol açmaktadır(11). Yüz yıldan fazla bir süreden beri akut pankreatit ile ilgili yoğun araştırmalara rağmen hastalığın patogenezinde rol alan moleküler mekanizmalar halen tam anlamıyla aydınlatılamamıştır(12).

Akut pankreatit patogenezinde çok sayıda etyolojik faktör rol almaktadır; sözkonusudur; safra yolu hastalıkları, safra taşları, akut ya da kronik alkol alımı, bir takım ilaçlar, bazı enfeksiyonlar, künt ya da penetran abdominal travmalar, geçirilmiş cerrahi müdahaleler, ERCP, bazı metabolik hastalıklar, pankreas veya ampuller bölge tümörleri, ampulla vateri bölgesi ile ilgili anatomik bozukluklar, vasküler sistem hastalıkları, herediter bazı hastalıklar, Kistik fibrozis, pankreasa penetre olmuş peptik ülser, idyopatik nedenler gibi birçok neden suçlanmaktadır(13,14)

Akut pankreatitin patogenezinin daha iyi kavrayabilmek için hastalığın patolojik formlarının bilmekte fayda vardır.

1) Akut interstisyel pankreatit: Hafif seyreden bu form akut ödematöz pankreatit olarak da adlandırılmaktadır. %80 civarında pankreatit bu formdadır.

2) Akut nekrotizan pankreatit: Daha önceden akut hemorajik pankreatit olarak da bilinene bu form daha şiddetli form olup vakaların yaklaşık %20 kadarını kapsamaktadır(9,15,16).

Akut pankreatitin patogenezinin araştırmak için her ne kadar çok sayıda çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiş olsa da bunların hiçbirini insanlarla kıyaslamak mümkün olmayıp ayrıca etik de değildir. Örnek vermek gerekirse safra taşı ve alkolizm, insanlarda görülen tüm akut pankreatitlerin yaklaşık %75-85'inde

etyolojide rol alırken hiçbir hayvan modelinde bu iki modeli incelemek mümkün olmamıştır.

Pankreasın asiner hücreleri akut pankreatit oluşumunda en önemli rolü oynamaktadır. Hastalığın patogenezindeki kilit olay ise pankreatik zimojen enzimlerin asiner hücrelerde bir zamanda hücre içinde aktive olmasıdır. Pankreatik sindirim enzimlerinin çoğu asiner hücreler içerisinde inaktif zimojenler olarak sentezlenip depolanmaktadır. Duodenumda, fırçası kenarlı hücreler tarafından salgılanan enterokinaz yardımıyla tripsinojen tripsin formuna aktive olmakta, aktif hale gelmiş tripsin ise diğer diğer bütün zimojenlerin aktif formlarına dönüşmesine yol açmaktadır(17,18). Pankreasın kendine has bazı mekanizmaları, asiner hücreler içinde bu zimojenlerin aktivasyonunu önlemektedir. Bu mekanizmalar; pankreatik tripsin inhibitör(19), enzimlerin zimojen formda kalmasını sağlayan pH ve hücre içinde aktif hale gelmiş enzimleri yıkan özgün proteazlardır. Etyolojik faktörlerin tetiklemesiyle oluşan patolojik durumlar sonucunda bu koruyucu mekanizmaların bozulduğu ve pankreatit oluştuğu bildirilmektedir(17).

Pankreatik zimojenlerin intrasellüler ortamda aktive olmasında en önemli mekanizmalar şöyle sırlanabilir; tripsinojenin otoaktivasyonu(20), lizozomal hidrolaz olarak bilinen Katepsin B ile tripsinojenin aktivasyonu(21) ve hücre içi pankreatik tripsin inhibitör aktivitesinde azalma gibi(17). Tripsinojenin otoaktivasyonu için asidik pH'ya ihtiyaç duyulmaktadır ve intrasellüler Ca^{+2} fazlalığında otoaktivasyonun arttığı bildirilmektedir. Ayrıca pankreatik tripsin inhibitörünün afinitesi de nötral pH ortamında en yüksek olup asidik pH ortamında ise azalmaktadır(17,22). Yapılan çalışmalar sonucunda tripsinojen aktivasyonunda Ca^{+2} 'un önemli bir rolü olduğuna ulaşılmıştır(23).

Kalsiyum iyonlarının hücre içi konsantrasyonundaki uzun süreli artış, birçok hücre tipi için toksik etkilere yol açmakta, mitokondrilerin disfonksiyona, hücrenin ana iskeletinde bozulmaya ve katabolik etkili enzimlerin yıkılmalarına sebep olmaktadır. Pankreatik asiner hücreleri için toksik seviyede olan kalsiyum iyon konsantrasyonu, intrasellüler zimojenlerin aktivasyonuna, vakuolizasyona ve hücre iskelet hasarına yol açarak akut pankreatiti başlatmaktadır(23–25).

Pankreatik inflamasyon sırasında hasara uğramış hücreler ve sistemik immün hücreler tarafından bir takım sitokinler salgılanır. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF

α ve PAF başlıca salındığı bilinen sitokinlerdir(26). Bu sitokinler, kapiller permeabilityyi, lökosit adheransını ve ektravazasyonunu arttırarak akut pankreatitin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olur(27). Reaktif oksijen radikalleri akut pankreatitin ve pulmoner komplikasyonlarının oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktör olarak suçlanmışlardır(28,29).

Akut pankreatitte mevcut birçok tedavi modalitesi bulunmaktadır, ancak buna rağmen günümüzde akut pankreatit bazı hastalarda mortal seyredabilmektedir. Retrospektif olarak planladığımız bu çalışmamızda, mortalite ve morbidite gelişen hastaların verileri incelenerek, mortalite ve morbiditenin erken habercisi olabilecek parametreleri ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

Pankreasın tarihçesine baktığımızda, ilk kez M.Ö.300'lerde Yunan anatomistlerden Herophilus, Eudemus ve Erasistratos tarafından pankreas tanımlanmış ve onlardan yaklaşık 400 yıl kadar sonra ise, bu organ, Ephesus'lu Rufus tarafından, kemik ve kıkırdak dokularının olmamasına dayanarak, "pankreas" (pan: tüm,+ creas:et) şeklinde isimlendirilmiştir. 1642 yılında Johann Wirsüng tarafından ana pankreatik kanal, 1724 yılında Giovanni Domenico Santorini tarafından ise aksesuar kanal tanımlanmıştır(30,31).

Pankreas özellikli hücreleri sayesinde hem endokrin hem de ekzokrin salgı görevi yapan bir organdır. Endokrin kısmını Langerhans adacığı tarafından oluşturulup, pankreasın % 2 kadar hacmini kapsamaktadır. Endokrin fonksiyonu açısından en önemli görevi dolaşıma salınan hormonlar yoluyla glikoz metabolizmasını düzenlemektir(32). Pankreasın ekzokrin kısmı daha pankreasın daha fazla bir hacmini kapsamakta olup, asiner hücreler tarafından salgılanan ve proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve nükleik asitlerin sindirimini sağlayan sindirim enzimlerini ve ayrıca kanal hücreleri tarafından salgılanan ve duodenum içeriğinin nötralize edilmesini sağlayan bikarbonatça zengin sıvıyı içeren bir salgı içermektedir(33).

Kısaca özetlersek pankreas kütleinin %80'ini ekzokrin doku, %18'ini kanal, damar, sinir ve bağ doku, %2'sini ise endokrin doku oluşturmaktadır(34).

2.2. Anatomi ve Histoloji

Pankreas, anatomik olarak karın üst bölgesinin arka duvarına yakın bir konumda yerleşmiş olup, sağda duodenum, solda ise dalak arasında bir yerleşimde retroperitoneal bölgede transvers olarak uzanır(35). Erişkin bir kişide pankreas bezi ortalama 70 g ağırlıkta, ortalama 16-20 cm kadar uzunluktadır. Eni 5-6 cm arasında ve kalınlığı da 2-3 cm arasında değişmektedir(36).

Pankreas tükrük bezleri ile yapısal bir benzerlik göstermektedir. Pankreasın kendine has bir kapsülü olmayıp bir bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Pankreas lopçukları, kan damarlarını, lenfatikleri, sinirleri ve boşaltım kanallarını içeren septumlarla birbirlerinden ayrılmaktadır(32).

Pankreasın anatomik olarak baş, boyun, ana gövde ve kuyruk olarak dört bölümden oluşan bileşik tübüloasiner bir bezdir(32,37).

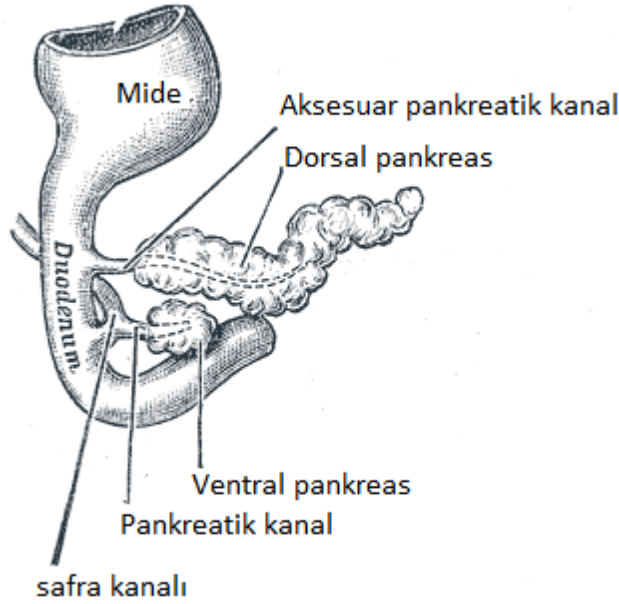
Pankreasın en kalın ve geniş bölümü, duodenumun ikinci ve üçüncü konkav kısımlarına giren baş bölümü olup, duodenum kavisi içinde vertebranın hemen sağında yer almaktadır. Processus uncinatus (çengel çıkıntı) olarak bilinen kısım baş bölümü içinde, superior mezenterik damarların arasında yerleşmektedir(32).

Pankreasın diğer bölümlerine nazaran daralan kısmı olan ve portal ven ile temas halinde olan boyun bölümü, 2 cm genişliğindedir ve pankreasın baş ve gövde bölümünü birbirine bağlamakta ve genellikle bezin en ön bölümünde yer almaktadır(32).

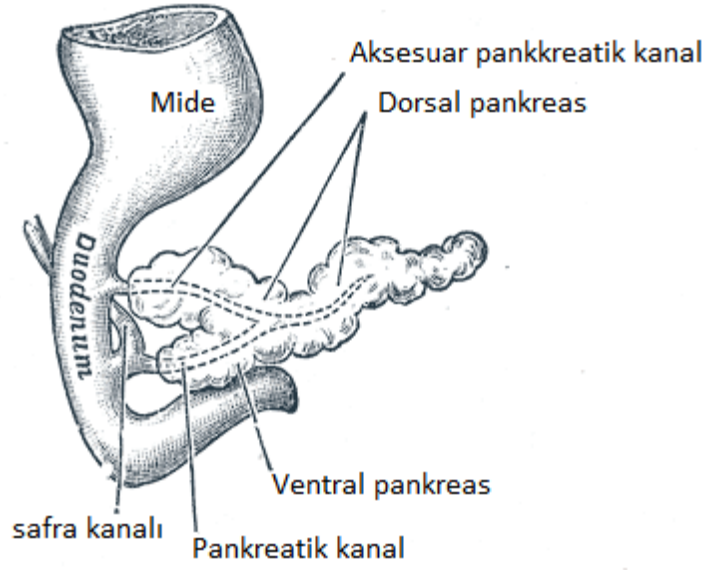
Gövde bölümü ise pankreasın en uzun ve giderek daralan bölümü olup, Aortanın ön kısmında yer almakta ve boyun bölümünün sol yanından kuyruğa kadar uzanmaktadır. Gövdenin üst kenarı komşuluğunda sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda ise splenik damarlar bulunmaktadır. Gövdenin ön yüz komşuluğu omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülmüştür. Arka yüzey komşuluğunda aort, sol böbreküstü bezi, sol böbreğin damarları, sol böbrek ve splenik ven yer almaktadır. Pankreasın kuyruk bölümü,

splenorenal ligamanın içinde bulunmaktadır. Yine kuyruk bölümü dalak hilusuna kadar uzanmakta olup kısmen hareketlidir(37).

Fetal hayatın dördüncü haftasına kadar pankreas, duodenumun endodermle döşeli iki cebinden, her biri kendi kanalı ile birlikte ventral ve dorsal pankreas olarak gelişir. Ventral pankreas, pankreasın baş kısmını oluşturup safra kanalı ile birleşirken dorsal pankreas, pankreasın baş, gövde ve kuyruk kısmını oluşturmak üzer şekillenir. Onikinci haftaya gelindiğinde, kanallardan pankreatik asinuslar gelişmektedir. Hem endokrin hem de ekzokrin pankreas aynı anda gelişir. Endokrin hücreleri ilk defa on iki ile on altıncı hafta arasında farklılaşan ekzokrin asinuslarının tabanı boyunca gözlenmektedir(32,35).

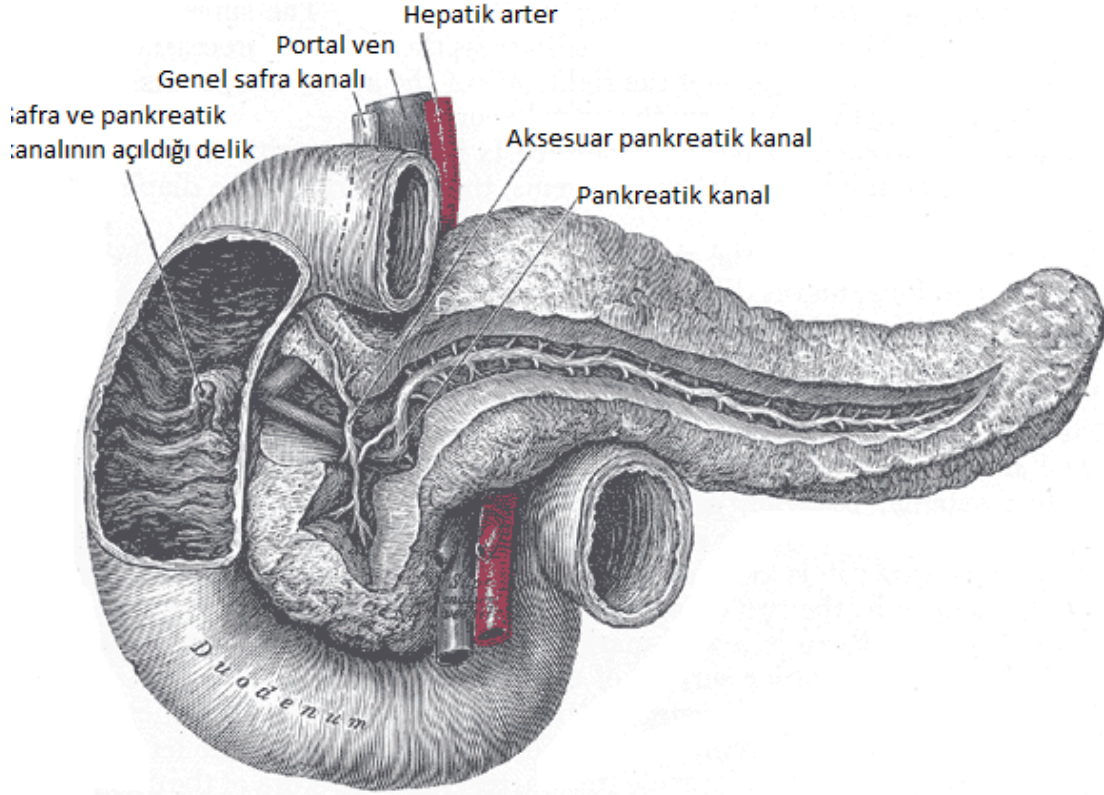


Şekil 1.Beş haftalık bir insan embriyosunun pankreası(38)



Şekil 2. Altı haftalık bir insan embriyosunun pankreası(38)

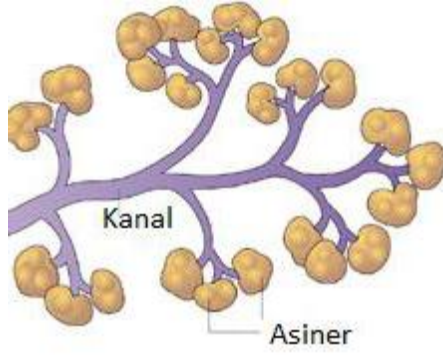
Dorsal pankreas kanalının büyük bir kısmı ile ventral pankreas kanalı birleşerek ana pankreas kanalı olarak bilinen Wirsung kanalını oluşturur. Bunun küçük bir kısmı Santorini olarak adlandırılan aksesuar kanal şeklinde kalır. Wirsung kanalı, kuyruk ve ana gövdenin tümü boyunca ilerleyerek kanal dalları boyunca salgıları toplamaktadır. Pankreasın baş kısmına ulaştığı yerde aşağı doğru dönerek doğrudan ortak safra kanalı ile birleştikten sonra, Vater ampullasında duodenuma açılır. Dairesel bir düz kas sfinkteri şeklinde olan Oddi sfinkteri, ortak pankreas kanalı ile birlikte safra kanalının duodenum duvarından geçtiği bölgede izlenir. Aksesuar kanal ise daha kısa olup baş kısmını drene eder(32,35).



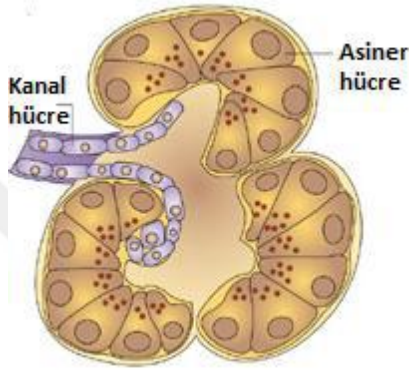
Şekil 3. Pankreas Kanallarının görünümü(38)

2.3. Pankreasın Ekzokrin Salgısı

Ekzokrin pankreasın asıl işlev gören histolojik birimi asinustur. Asinus lümeni salgı kanalının başlangıcıdır ve sadece pankreasta bulunan sentroasiner hücreleri içermektedir. Asinus lümeni, intralobüler boşaltım kanallarına açılır, bu kanalların içi alçak prizmatik epitelle döşelidir. İntralobüler kanallar az sayıda enteroendokrin hücrelerin bulunduğu lopçuklar arası kanalları oluşturmak üzere birleşirler. Lopçuklar arası kanallar da ana pankreas kanallarını oluşturmak üzere birbirleriyle ağ şeklinde anastomoz yapmaktadırlar(32,33).



Şekil 4. Asiner ve Kanal Hücrelerinin şematik görünümü



Şekil 5. Asiner ve Kanal Hücrelerinin daha ayrıntılı düzeyde şematik görünümü

Pankreas asinüslerinin içi, salgılanan ürünün kanallardan hücrelerarası alanlara sızmasını engelleyen ve birbirlerine apikal bağlantı yapıları ile bağlanan piramidal hücreler tarafından örtülüdür. Pankreas asiner hücrelerinin bazal bölgesi bazal laminayla ilişkide halinde olup, bir çekirdekle beraber iyi gelişmiş ve bir kaba endoplazmik retikulumu içermektedir. Apikal bölgeler ise çok sayıda zimojen granülleri ve golgi aygıtını barındırmaktadır(32,35).

Pankreasın başlıca ekzokrin salgı ünitesini oluşturan asinüslerden günlük ortalama 1000-2000 mL berrak renkte, izotonik ve alkali vasıfta(pH: 8.0- 8.3) bir ekzokrin sıvı salgılanmaktadır. Bu Asinüslerden salgılanmakta olan pankreasın sindirim enzimleri, büyük miktarda sodyum bikarbonat sıvısı ile beraber ana pankreatik kanala ulaşarak duodenuma lümenine boşalmaktadır.

Pankreasın sindirim sıvısı ince barsağın üst bölümündeki kimusun yaptığı uyarı sayesinde salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi de bir dereceye kadar bu salgının vasfını da belirler(33). Pankreas sıvısındaki sindirim enzimleri temel anlamda üç temel besin maddesi olarak bildiğimiz proteinlerin,

karbonhidratların ve yağların sindiriminin gerçekleşmesinde görevli enzimlerdir. En önemli olarak bilinen pankreatik proteolitik enzimler tripsin, kimotripsin ve karboksipeptidazdır. Bunların öncelikle tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipeptidaz şeklinde öncül olarak salgılanırlar. Bunlardan en önemlisi olan tripsinojen duodenum mukozasının salgıladığı enteropeptidaz (enterokinaz) tarafından aktif formu olan tripsine dönüştürülür, aktifleşen tripsin ise diğer bütün proteazları aktif hale getirmektedir. Pankreas sıvısında bulunan ve daha önce de bahsettiğimiz bir protein olan tripsin inhibitör proteini, bütün bu proteolitik vasıftaki enzimlerin pankreas içinde erken dönemde aktivasyonuna engel olmaktadır(31,35,38). Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de bunlarla beraber salgılar. Herhangi bir nedenden dolayı pankreas zedelenirse bezden ve kanallardan dışarı çıkan tripsinojen aktive edilebilir ve kısa süre içerisinde pankreas dokusu tamamen tahrip edilir(33,37,39).

Pankreas sıvısı, ayrıca karbonhidratların, yağların ve nükleik asitlerin sindirimini ve parçalanmasını sağlayan amilaz, lipaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz gibi enzimleri de içermektedir(33).

Pankreas enzimleri asinus hücreleri tarafından salgılandıktan sonra bu hücrelerin apikal sitoplazmasında yerleşmiş olan zimojen granüllerin içinde birikmiş haldedir. Salgılatıcı hormon ve diğer uyarılara yanıt olarak, zimojen granüllerinin içeriği asiner hücrelerin lümeni içine ekzositoz yoluyla gönderilmektedir(33,35).

Pankreasın bikarbonat yönünden zengin olan sıvısı, pankreas kanalları boyunca uzanmakta olan epitel hücreleri tarafından üretilir. Pankreatik sıvının sodyum ve potasyum yoğunluğu plazmaninkine benzemekle beraber, pankreas sıvısında bulunan başlıca anyonlar bikarbonat ve klordur. Mideden duodenuma geçen asit kimusun nötralizasyonunda bikarbonat iyonları önemli görev almaktadır(33,35).

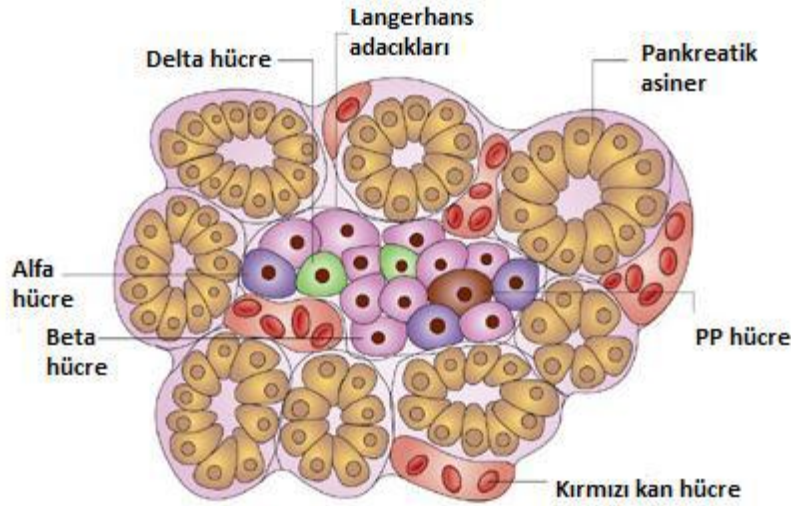
Pankreas salgısının düzenlenmesi hem sinirsel hem de hormonal yol ile olur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığı sırada vagus yolu ile pankreas uyarılır. Pankreası uyarın parasempatik vagal liflerin uyarılmasıyla pankreas sıvısının salgısı artarken, sempatik liflerin uyarılması pankreasa giden kan akımını vazokonstrüksiyon yoluyla kısmen azaltarak pankreas salgısını baskılamaktadır. Hormonal yol ise besinlerin incebarsağa geçişi ile oluşan intestinal

duvar gerilmesi ile salgılanan sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Duodenum mukozasından salınan sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanır iken kolesistokinin ile sindirim enzimleri salgılanır. Bu etkiler, pankreas sekresyonunun intestinal evresini temsil eder(33,35).

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokinin tarafından uyarılır, ancak birkaç diğer nörokrin ajanlar da uyarıda rol oynar. Bunlar asetilkolin, vazomotor intestinal polipeptid, gastrin salgılatıcı peptid, substant P olarak sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise somatostatin tarafından sağlanır(33,35).

2.4. Pankreasın Endokrin Salgısı

Langerhans adacıklarında yerleşmiş olan hücreler pankreasın endokrin bölümünü oluşturur. Adacıkların içinde, her biri tek bir hormon salgılamakla görevli olan alfa, beta, delta ve F hücreleri olarak adlandırılmış dört çeşit hücre bulunmaktadır. Alfa hücreleri tarafından glukagon, beta hücreleri tarafından insülin, delta hücreleri tarafından gastrin ve somatostatin salgılanırken, F hücreleri tarafından ise pankreatik polipeptid salgılanır(35).

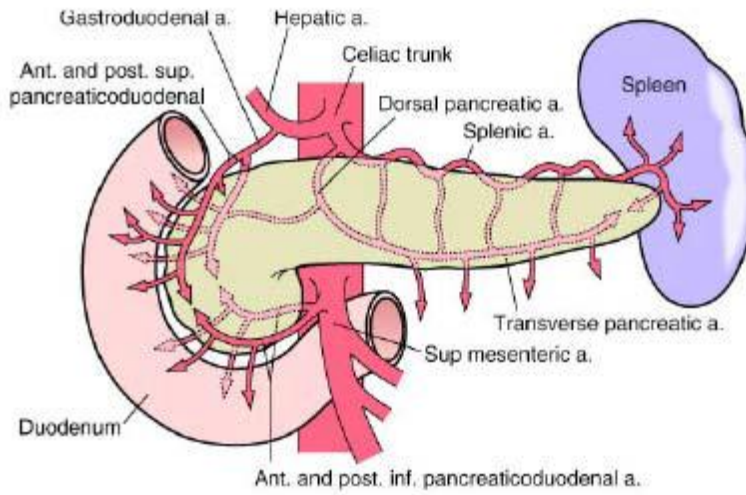


Şekil 6. Pankreastaki Langerhans Adacıklarının şematik görünümü

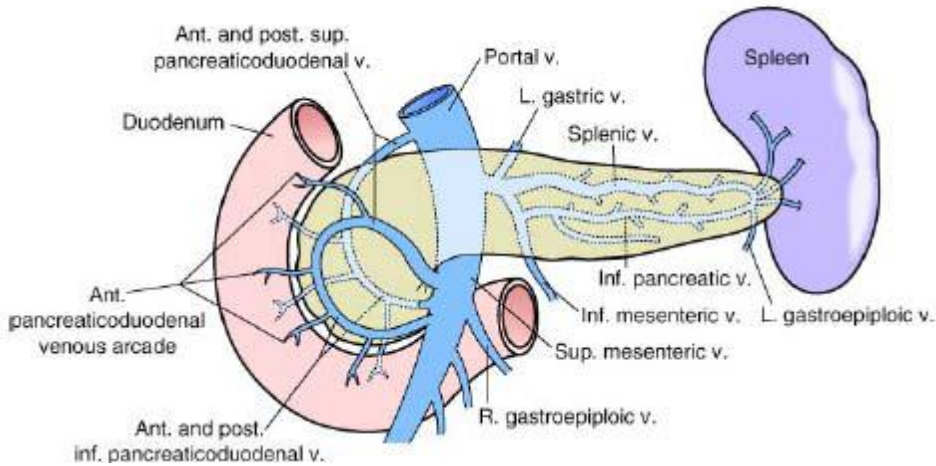
2.5. Pankreas Damarları ve Sinirleri

Pankreas çölyak arterin dalları ve üst mezenterik arterler tarafından beslenirken, venöz dönüşü portal damar ağıyla olur. Asinuslar ve Langerhans adacıkları ayrı bir kılcacal damar ağı aracılığıyla beslenir(33).

Pankreasın arterleri gastroduodenal arter, superior mesenterik arter ve splenik arter dallarıdır. Baş kısmım yukarıda gastroduodeni arterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler besler. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir (Şekil 7). Pankreasın venleri arterlerle yandaştırılır ve aynı isimleri alarak vena porta'ya dökülürler (Şekil 8).



Şekil 7.Pankreas Arterlerinin şematik görünümü



Şekil 8.Pankreas venlerinin şematizasyonu

Pankreasa uzanan vagus dallarının lifleri pankreas içerisinde yer alan kolinerjik sinirlerle kavşak yapar; bu sinirler bütün asinus, kanal ve adacık hücrelerine kadar uzanır. Sempatik uyarı, damarların daralmasına yola açar. Pankreas sıvısının salgısı parasempatik sistem tarafından uyarılırken, sempatik sistem tarafından kontrol edilir(33,35).

2.6. Pankreatit

Pankreatit dediğimiz durum, asiner komponentlerin yıkımına veya zedelenmesine neden olan bir glandular parankim inflamasyonudur. Bu durum, akut ve kronik şekilde olmaktadır(40).

Yapılan son çalışmalar akut pankreatitin genel olarak üç aşamasının olduğunu göstermiştir. İlk aşama, pankreatik asiner hücrelerde tripsin aktivasyonu ile karakterize olup birçok yol ile oluşmaktadır ve en önemli mekanizmalar şöyle sıralanabilir. 1) Lizozomal hidrolaz olan katepsin B tarafından tripsinojenin tripsine dönüşümü, 2) Tripsinin indüklediği tripsinojen aktivasyonu (tripsinojen otoaktivasyonu), 3) İntrasellüler Ca^{+2} aktivasyonu ve asiner hücreler tarafından Ca^{+2} salınımı ve 4) Pankreatik tripsin inhibitör salınımında azalma. Genellikle tripsin aktivasyonu senaryoda gizli olan majör aktördür(1,41).

İkinci aşama, intrapancreatik inflamatuvar reaksiyonun artışı ile sonuçlanan lökosit ve makrofaj aktivasyonu ve kemoatraksiyonunu içermektedir. Nötrofil sekestrasyonu ayrıca tripsinojeni aktive edebilmektedir. Deneysel çalışmalarda, antinötrofil serumlar uygulayarak nötrofil seviyesinin düşürülmesinin nekroz genişliğini ve inflamatuvar infiltrat miktarını azalttığı gösterilmiştir(1,41,42).

Üçüncü aşamada artık ekstrapankreatik inflamasyon görülmektedir. Lokal olarak sitokinlerin salınımı aktive granülosit ve makrofaj kemotaksisini tetiklemektedir. Bu immün hücreler de ayrıca $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 gibi karaciğer kupffer hücrelerini aktive eden sitokinler salgılamaktadır. Kupffer hücreleri kandaki sitokin seviyelerini arttırmakta, bu da sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) veya multiorgan yetmezliği gibi uzak organ hasarına yol açmaktadır(42).

Akut pankreatit teşhisi şu üç özellikten en az ikisinin var olmasını gerektirmektedir. 1)Akut pankreatite has karın ağrısının olması, 2)Serum amilaz ve veya lipaz seviyesinin normalin 3 katı veya daha fazlası kadar yükselmesi ve 3)Özellikle bilgisayarlı tomografi olmak üzere görüntüleme yöntemleriyle akut pankreatite has bulguların saptanması(1,3,9,41,43).

2.7. Akut Pankreatitin Sınıflandırılması

Akut pankreatit, laboratuvar olarak kanda amilaz ve lipaz yüksekliği ve klinik olarak kuşak tarzında karın ağrısı şeklinde semptom veren, pankreasın ödemeine yol açan, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen, pankreasın kendi enzimleri tarafından kendini sindirmesi sonucu oluştuğu bilinen inflamatuvar bir hastalıktır(44).

Akut pankreatit, geniş bir klinik yelpaze şeklinde görülebilen birçok yönü olan bir hastalık olduğundan dolayı, araştırmacılar tanımı ve komplikasyonları hakkında kesin bir açıklama yapabilmek adına bir çok sınıflandırma yapmışlardır. 1992 yılında Atlanta sempozyumunda, klinik bir temele dayalı şekilde yapılan sınıflandırma halen günümüzde de kullanılmaktadır(45). Bu sınıflandırmada başlıca hafif ve şiddetli tip olup, diğer tipler olarak sınıflandırılan pankreas absesi, psödokist ve peripankreatik sıvı şiddetli tipin komplikasyonu olarak bilinmektedir. Şiddetli tipin steril ve enfekte olmasına göre klinik değişmektedir.

Bu sınıflandırma neticesine göre akut pankreatit, lokal bölge dokularını ya da uzak organ sistemlerini de kapsayabilen pankreasın akut inflamatuvar süreci şeklinde tanımlanmıştır. Hastadan hastaya değişmekle beraber karın ağrısına, kanda veya idrarda pankreatik enzim düzeylerinin yüksekliği, çoğu zaman lökositoz, bazen kusma, ateş ve taşikardi de eşlik etmektedir. Bulgular, hastalığın şiddeti ile orantılı olarak pankreatik parankimin mikroskopik düzeyde interstisyel ödemi ve yağ nekrozundan, makroskopik düzeyde pankreatik ve peripankreatik şiddetli nekroz ve bazen hemorajiye kadar değişiklik göstermektedir(40,45).

2.8. Hafif Akut Pankreatit:

Minimal düzeyde organ disfonksiyonu görülen, ciddi bir tedavi gerektirmeyen ve şiddetli akut pankreatitte görülen belirtilere rastlanmayan, ayrıca semptomatik olarak hafif olan formdur. Histolojik düzeyde intersitisyel ödem görülmektedir. Parankimal nekroz bazen mikroskopik alanlarda görülebilmektedir. Akut pankreatitli vakaların yaklaşık %75'inde hafif form görülmektedir.

2.9. Şiddetli Akut Pankreatit:

Klinik ve laboratuvar olarak daha ağır seyirli olan çoğunlukla organ yetmezliği şeklinde sistemikve/veya pankreatik nekroz, pankreatik veya peripankreatik abse ve pankreatik psödokist gibi lokal komplikasyonlarla ortaya çıkan şiddetli, morbidite ve mortalitesi yüksek formdur.

2.10. Pankreatik Abse:

Şiddetli pankreatitin bir komplikasyonu olarak bilinen ve pankreas çevresinde cerahat birikimi olan bir formdur. Pankreasta nekroz ya hiç yoktur veya çok az miktardadır. Genellikle şiddetli akut pankreatit geçirildikten dört hafta veya daha uzun bir süre sonra ortaya çıkmaktadır.

2.11. Psödokist:

Gerçek bir kapsülü olmayan ancak içinde fibröz bir duvar ya da granülasyon dokusu bulunan bir pankreatik sıvı birikintisidir. Akut pankreatit, bazen kronik pankreatit ve bazen de pankreas travması sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.12. Peripankreatik Sıvı:

Şiddetli formdaki akut pankreatitin erken döneminde görülmektedir Fibröz doku veya granülasyon duvarı görülmemektedir(16,45).

2.13. Etiyoloji

Akut Pankreatit etyolojisinde suçlanan nedenler arasında en sık rastlanılanlar, safra taşları ve alkol tüketimidir. Bu iki faktör birlikte, akut pankreatit vakalarının %80'inde etyolojide rol almaktadır. Akut pankreatitte etiyolojik faktörler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır(15,16,46,47):

Tablo 1.Akut Pankreatit Nedenleri(47)

Neden	Görülme Oranı (%)
Safra taşları	40
Alkol	30
İdiyopatik	15
Metabolik	5
Hiperlipidemi	
Hiperkalsemi	
Kistik fibrozis	
Anatomik ve fonksiyonel nedenler	<5
Pankreatik kanal darlıkları veya tümörleri	
Ampuller stenoz veya tıkanıklık	
Oddi sfinkter disfonksiyonu	
Mekanik nedenler	<5
Künt karın travması	
Intraoperatif yaralanma	
ERCP	
İlaçlar	<5
Azotiyopürin, tiazid diüretikler, pentamidin,	
Furosemid, sulfonamid, kortikosteroidler, dideoksiinozin	
Enfeksiyon ve toksik nedenler	<5
Kabakulak, viral hepatit, CMV, askariasis, akrep zehri	
Antikolinesteraz böcek ilaçları, Clonorchiasis	
İskemi	Nadir
Kardiyak cerrahi	
Vaskülit	
Hereditör	Nadir
Diğer	Olgu sunumu
Doğum travması	
Uzun mesafe koşu	
Peptik ülser penetrasyonu	

2.20.1.1 Safra Yolu Hastalıkları

Ampulla vateriye oturmuş küçük bir taşın varlığıyla akut pankreatitin oluşumu arasındaki ilişkiyi ilk olarak Opie 1901 yılında ortaya atmıştır. “Ortak kanal teorisi” şeklinde anılan bu teoride, mikrolityazis nedeniyle küçük taşların ortak kanaldan geçip distale yerleşerek geçici süreyle bir tıkanma oluşturduğu ve bu vesileyle pankreatik kanala safra reflüsünün gerçekleşmesi nedeni ile safranın pankreatik enzimleri aktif forma dönüştürdüğü veya safranın doğrudan pankreas

hücrelerine etki ederek pankreatite yol açtığı ileri sürülmektedir(46). 5 mm'den daha küçük safra taşları akut pankreatit riskini arttırırken, 5 mm'den daha büyük taşların kanalda migrasyonu daha zor olup safra kesesinde kalmaktadırlar(48).

Oddi sfinkterindeki bir disfonksiyon varlığı da akut pankreatit oluşumunda suçlanmaktadır. Bu olgularda, ERCP ile sfinkterektomi fayda sağlamaktadır. Ampulla tümörleri ve koledok kistleri de bazen akut pankreatit sebebi olarak görülmektedir. Akut pankreatitin safra kaynaklı mı yoksa alkol orijinli mi olduğu karaciğer enzimlerine bakılarak ayırt edilebilmektedir. Safra taşlarının varlığı durumunda transferaz enzimleri, alkalin fosfataz ve bilirubin düzeyleri yükselmektedir(15). Alkol hikayesi olmayan bir hastada serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinin üç katına kadar yükselmesi safra taşına bağlı oluşan pankreatit için belirleyici olmaktadır(29,49).

2.20.1.2 Alkol

Akut pankreatit sebeplerinden en önemli ikincisi kronik alkol tüketimidir. Alkole bağlı akut pankreatit, gün en az 100 g olmak üzere uzun süre boyunca alkol tüketen bireylerde görülmektedir. Alkolün kendisi doğrudan Oddi sfinkterinde spazma yol açarken, akut alkol tüketimi pankreastan bikarbonat ve protein sekresyonunu arttırmaktadır(15). Ayrıca, alkol anormal fosfolipid ve yağ asidi metabolizmasına neden olmakta, hücrel redoks durumunu değiştirmekte, reaktif oksijen üretimini stimüle etmekte, membran akışkanlığını bozmakta ve hücre sinyalizasyonunu etkilemektedir(50). Etanol, doğrudan zimojen granüllerini etkileyebilmekte, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunu arttırmakta ve zimojenlerin erken aktivasyonuna neden olmaktadır(51,52).

2.20.1.3 Hiperlipidemi

Akut pankreatit, genellikle 1000 mg/dL'yi aşan serum trigliserit düzeyleri durumunda oluşmaktadır. Akut pankreatit olgularının % 2'sini, Tip I, II ve V hiperlipidemiler ile ilişkili akut pankreatit oluşturmaktadır(11,53).

2.20.1.4 Hiperkalsemi

Akut pankreatite hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidizm de sebep olabilmektedir. Hiperkalsemiye neden olan fazla dozlarda vitamin D, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve total parenteral beslenme durumlarında akut pankreatit gelişebilmektedir(43,54).

2.20.1.5. Pankreas Divisum

Pankreasın embriyonal dönemde ventral ve dorsal kısımlarının birbiriyle kaynaşamaması sonucu pankreas divisium olmaktadır. Bu durumda iki bölümün kanalları ayrı ayrı, farklı papillalardan duodenuma açılmaktadır. Bu anomali sonucu gelişen pankreatit genellikle hafif ataklar şeklinde seyretmekte ve ancak koruyucu önlemlerle tedavi edilebilmesine rağmen pankreatit tekrarlayıcı karakterde olmaktadır(55–57).

2.20.1.6. Travma

Akut pankreatit etyolojisinde cerrahi girişimler, künt ve penetran abdominal travmalar, ERCP gibi travmatik etkenler de rol almaktadır. Pankreas, safra yolları veya diğer abdominal bölgelerde yer alan organlarla ilgili cerrahilerden sonra pankreatit ortaya çıkabilmektedir. Pankreatit vakalarının % 5'inde abdominal travmalar suçlanmaktadır. Pankreatik hasar çoğunlukla yaralanmalar sonucunda görülmektedir(2,9). ERCP, safra yolları hastalıkları ve pankreas kanalı ile ilgili patolojilerin araştırılmasında yaygın olarak yapılan bir işlemdir. Biliyer pankreatit düşünülen hastalarda hastalığın erken döneminde genellikle ERCP ve sfinkterotomi uygulanmaktadır. Gerek tanı ve gerekse tedavi amacıyla yapılan bu işlem sonrasında akut pankreatit gelişebilmektedir. Özellikle, Oddi sfinkter disfonksiyonu olan ve tekrarlayan pankreatit atakları geçiren kadın hastalarda ERCP sonrasında, akut pankreatit riski artmaktadır(58).

2.20.1.7. İlaçlar

İlaçlar nadiren de olsa pankreatite neden olabilmektedir. İlaçların neden olduğu akut pankreatitte hastalığın seyri ve semptomları genellikle hafif olmaktadır. Aşağıdaki tabloda akut pankreatit yaptığı bilinen ilaçlar verilmektedir(44,59).

Tablo 2. Akut pankreatit ile ilişkili ilaçlar(44)

Asetaminofen	Didanozin	Oral kontraseptif
Sisplatin	Oktreotid	Östrojen
Steroid	Azatiyoprin	Furosemid
İnterferon-alfa	Enalapril	Pentamidin
Sitarabin	Opioid	Hidroklorotiyazid
6-merkaptopürin	Karbamazepin	Lamivudin
Asparaginaz	Eritromisin	Rifampin

2.20.1.8. İnfeksiyonlar

Bakteriyel, fungal veya viral birçok infeksiyon ajanı akut pankreatitle ilişkili bulunmuştur. Akut pankreatitlerde daha sık görülen viral infeksiyöz ajanlar; Coxsackie virüsü, Varisella-zoster virüsü, Epstein-Barr virüsü ve kızamıkçık virüsleridir. Ascaris parazitlerinin de safra yollarını tıkayarak pankreatite neden olabildikleri bildirilmektedir(11). Pankreatit ile ilişkili olduğu bilinen bakteriler ise Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis şeklinde sıralanmaktadır(60).

2.20.1.9. Genetik Faktörler

Otozomal dominant geçişli olan katyonik tripsinojen genindeki bir mutasyonun, tripsinojenin erken aktive olmasına neden olarak pankreatik otosindirim sonucu akut pankreatite yol açtığı bildirilmektedir. Ayrıca bu genetik mutasyonun, genç yaşta görülen kronik pankreatitin ve pankreas kanserinin gelişmesinde büyük risk taşıdığı bildirilmektedir. Serin proteaz inhibitörü Kazal tip 1 (SPINK) genindeki bir mutasyonun da akut ve kronik pankreatit ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu enzimin tripsinin aktif bölgesini bloke ettiği bildirilmiştir(61,62).

2.14. Patogenez

Sindirim enzimleri hücresel hasara yol açabilecek önemli bir potansiyele sahiptir. Ancak asiner hücreleri sindirm enzimlerinin bu etkisinden koruyan başlıca dört mekanizma bulunmaktadır. Bunlar:

1. Enzimlerin başlangıçta inaktif zimojen halinde sentezlenmesi, paketlenmesi ve salgılanması(63).
2. Zimojenlerin, membrana bağlı halde bulunan granül veziküllerinde depo edilmesi(64).
3. Zimojenlerin tripsin aktivasyonunu inhibe eden bir serin proteaz inhibitörü olarak bilinen Kazal tip 1 (SPINK1) ile beraber paketlenmesi(65).
4. Aktifleşen tripsinin deaktivasyonunu sağlayan, otoliz, mezotripsin ve enzim Y aktivasyonu gibi mekanizmaların var olmasıdır(66).

Akut pankreatit patogenezinden sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bunlar:

- **Obstrüksiyon - sekresyon teorisi:** Duktal basınç artışına bağlı duktal yırtılma sonucunda pankreatik enzimlerin pankreas parankimine sızması ile olmaktadır.

- **Ortak kanal teorisi:** Safra reflüsü sonucunda safranın içerdiği lesitin ve safra tuzlarının pankreatik kanalın mukozal bariyerini bozmasıyla hem pankreatik enzimler aktive olur, hem de pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar.

- **Duodenal reflü teorisi:** Duodenal içeriğin ampulla Vateriden reflüsü ile enterokinaz pankreatik kanala geçmektedir. Enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler de pankreatite neden olabilmektedir.

- **Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması:** Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenlerle pankreatik kanalın geçirgenliği artmaktadır.

- **Enzim otoaktivasyonu:** Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

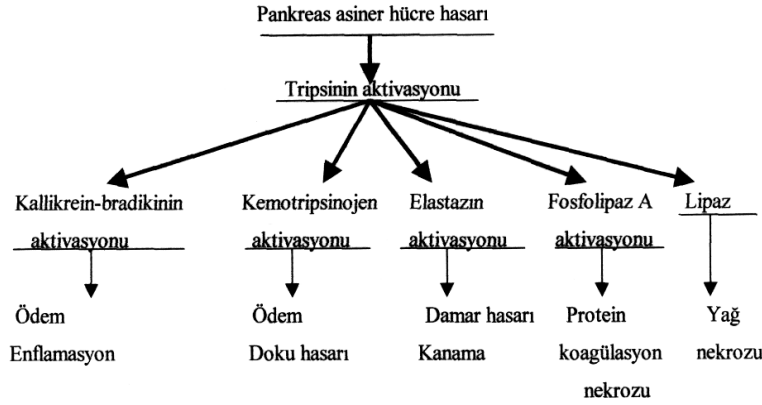
Daha önce bahsedilen bütün etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz ve erken aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar oluşmasına neden olurlar. Tripsinin tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşmesi pankreatit patogenezinde pek çok olayın başlamasına yol açarak, basit interstisyel ödemden şiddetli nekroza, multiorgan yetmezliğine ve şoka kadar değişebilen bir tablonun oluşmasına yol açabilir(36,67,68).

Kallikrein - bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi ile damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması gerçekleşir. Bu vazoaktif peptidlerin dolaşımında artması sonucunda ise hipotansiyon ve şok meydana gelebilir. Yine tripsinin aktifleştirdiği bir proteolitik enzim olan elastaz da, kan damarlarındaki elastik lifleri parçalayarak kanamaya ve ödeme neden olur. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi de hücre duvarlarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olmaktadır. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve diğer toksik etkili bir takım hücre zarı lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktanın hasarına yol açarak, şiddetli pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olur(69).

Lipaz diğer sindirim enzimlerinden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için fosfolipaz A gibi ortamda safra asitlerinin bulunmasına

ihtiyaç duyar. Yağ nekrozunun asıl nedeni ise pankreasın kendi kendini sindirmesidir(69).

Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği tam olarak bilinmemektedir. Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde, tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir ancak hangi mekanizma ile aktif forma dönüştüğü açık değildir(36).



Şekil 9. Akut Pankreatit Fیزیopatolojisinin şematizasyonu

Akut pankreatit patogeneğinde kabul gören en önemli görüş, alkol veya safra taşları gibi herhangi bir etiyolojik faktörün patolojik olaylar kaskatını tetiklemesidir. Bu kaskatta gerçekleşen olaylar, erken ve geç faz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Erken fazda, öncelikle asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin erken aktivasyonu gerçekleşmektedir. Aktive olan enzimler ise, zimojen granüllerinden kaçarak hücre hasarına neden olmaktadır. Gerçekleşen bir diğer erken olay ise asiner hücreleri tarafından inflamatuvar mediyatörlerin üretilmesi ve salınımıdır. Asiner hücreler, vasküler permeabiliteyi bozan ve pankreatik ödem oluşumunu sağlayan ajanları üretmektedirler. Bu inflamatuvar faktörlerin salınımı da, kemokin üreten diğer hücrelerin aktivasyonuna ve inflamatuvar reaksiyonun giderek çoğalmasına neden olmaktadır(44).

Hastalığa sebep olan etkene maruz olduktanhemen sonra başlayan bu erken olaylar, birkaç saat içerisinde başlayabilen diğer geç olaylara neden olabilmekte ve pankreasın kendisinde ve çevresinde inflamasyon oluşturmaktadır. İnflamatuvar mediyatörlerin salınımı, kapiler sızıntı sendromu, ateş ve hipotansiyon gibi sistemik olan etkilere neden olmaktadır. Tüm bu etkilerin birleşimi neticesinde pankreas nekrozu ve apoptozis stimülasyonu gerçekleşebilmektedir(12,44).

Chiari, bundan yaklaşık yüzyıl önce, zimojenlerin pankreas içinde aktivasyonunun pankreasta otosindirime sebep olduğunu ve bunun da pankreatit patogenezinde asıl faktör olduğunu ileri sürmüştür(21). Bu model, asıl olarak duodenumda aktifleşen zimojenlerin asiner hücrelerde sentezlenmesi nedeniyle kolay kabul görmüştür. Literatüre baktığımızda, bu enzimlerin ince bağırsağa ulaşmadan erken aktive olmasının, hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz(70). Tripsin aktivitesinin, CCK hiperstimülasyonu sonrasında dakikalar içinde arttığı(71), tripsinojen ve karboksipeptidaz gibi aktivasyon peptidlerinin ise akut pankreatit esnasında serumda erken saptanan zimojen aktivasyon markerları olduğu bildirilmiştir(72,73). Diğer yandan, yapılan çalışmalar neticesinde bir serin proteaz inhibitörü olarak bilinen gabaxate mesilat ile, yapılan ERCP ile(74) ve deneysel olarak cerulein ile indüklenen akut pankreatit şiddetinin, uygulanan serin proteaz inhibitörleri ile azaltılabildiği(75) ve tripsinin degradasyona karşı dirençli olmasına neden olan tripsinojen mutasyonunun ise herediter pankreatitlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir(76). Bütün bu çalışmalar, pankreatit gelişiminde zimojen aktivasyonunun kritik rolünü doğrudan veya dolaylı olarak destekleyen kanıtlar şeklinde literatürde geniş yer almaktadırlar.

Pankreatik zimojenlerin hücre içi erken aktivasyonunu açıklamak için bu süreçle doğrudan veya dolaylı şekilde ilişkili olan bazı yollar ileri sürülmektedir. Bunlar; tripsinojenin otoaktivasyonu, lizozomal hidrolaz olarak bilinen katepsin B ile tripsinojenin tripsine dönüşümü, oksidasyon veya redüksiyondan dolayı zimojenlerin proteolize uğraması, zimojenlerin ve lizozomal enzimlerin sitoplazma içine sızarak proteolitik aktivasyonu ve hücre içi pankreatik tripsin inhibitörü aktivitesinde azalma şeklinde sıralanabilir(17). Bunlar içerisinde en çok önemsenen mekanizmalar ise, tripsinojenin otoaktivasyon ve katepsin B ile aktivasyonudur(77). Tripsinojenin otoaktivasyonu, asidik pH'ya ihtiyaç duymakta olup Ca^{+2} varlığında artmaktadır. Bunun tersine pankreatik tripsin inhibitörünün tripsine afinite göstermesi, nötral pH ortamında en yüksek derecede olup asidik pH ortamında azalmaktadır(22).

Katepsin B olarak bilinen lizozomal hidrolaz, lizozomal sisteme hücrenin değişik bölümlerinden endofagositoz yoluyla dahil olan ya da hücre dışından hücre içine giren proteinlerin degrade olmasından sorumlu olan bir lizozomal sisten proteazdır(78). Normal asiner hücrelerde lizozomal hidrolaz ve sindirim enzim

zimojenleri ayrı tutulmakta iken akut pankreatit durumunda bunların kolokalizasyonu, asiner hücrelerin sitoplazmik vakuollerinde meydana gelmektedir(79). Bu olay kolokalizasyon hipotezi olarak adlandırılmaktadır. Bu hipoteze göre, katepsin B, pankreatitin erken dönemlerinde asiner vakuollerdeki tripsinojenden, tripsinojen aktivasyon peptidini ayırarak tripsinin pankreas içinde oluşmasına, bunu takiben de vakuollerin parçalanıp tripsinin salınmasına neden olmaktadır (18,80,81).

Akut pankreatitin patogenezi çeşitli hayvan deneyleri ile oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır(82). Bu çalışmalarda mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile kendini gösteren inflamatuvar cevabın başlamasında santral rol oynadığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin indüklenmesinden sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotel bariyerinin disfonksiyonuna neden olur. Bu da permeabilite artışı yoluyla bakteriyel translokasyona zemin hazırlayarak pankreatik sepsis, akut akciğer yetmezliği ve multiorgan yetmezliği gibi mortaliteye neden olan klinik tablolara yol açmaktadır. Bu fizyopatolojik değişimin nedeni aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörlerdir. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve bunun neticesinde de pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle TNF α salgılanır. TNF α 'nın etkisi ile de daha sonra IL-1 ve IL-6 salgılanır. Bunlar da sistemik yanıtta anahtar rol oynayan sitokinlerdir. IL-10 ve indüklenbilir nitrik oksit (INOS) ise oluşan bu mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynamaktadırlar(69,83–85).

2.15. **Semptom ve Bulgular**

Akut pankreatit olgularında en önemli semptom kuşak tarzında olan tipik karın ağrısıdır. Kuşak tarzındaki bu ağrı, sırta ve bazen de sol omuza yayılan epigastrik veya üst abdominal ağrı şeklinde olabilir. Çoğunlukla alkol alımını veya ağır bir yemeği takiben aniden ortaya çıkar ve bulantı, kusma ve öğürme eşlik

edebilir. Hastalar bazen fetal pozisyonda hareketsiz yatmayı tercih eder. Fizik muayenede epigastrik bölgede ve üst kadranslarda değişik derecelerde hassasiyet vardır. Defans ve rebound her zaman görülmeyip % 30-40 olguda görülür. Karında hafif bir distansiyon görülebilir. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumların varlığında ele gelen bir dolgunluk olabilmektedir. Barsak sesleri adinamik bir ileus nedeniyle azalmıştır veya yoktur. Bazı hastalarda hafif ateş, taşikardi, hipotansiyon ve şok görülebilir. Şiddetli vakalardaciltte batın yan kadranslarında Gray-Turner belirtisi veya umblikus çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar ve sarılık görülebilir. Bu cilt lezyonları şiddetli, hemorrajik ve nekrotizan pankreatitlerde peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve pankreatit olgularının % 1'inde görülür. Dinleme bulgusu olarak özellikle sol akciğer bazalinde daha fazla olmak üzere konsolidasyon veya plevral eflüzyona bağlı olarak gelişen solunum seslerinde azalma olabilir. Hastalık şiddetli olduğunda peripankreatik, retroperitoneal ve intraperitoneal alanlarda sıvı toplanması görülebilir(2,36).

Klinik bulgular genellikle tanı koymak için yardımcı olsa da bunu laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Çocuk hastalarda anamnezde genellikle aile hikayesi veya travma öyküsü vardır. Ailesel pankreatit olgularında ağrı atakları genellikle 10 yaşın altında görülmektedir. Genç erişkin popülasyonda genellikle alkol alımı, 40-70 yaş arası hastalarda ise çoğunlukla safra taşı öyküsü vardır(19,36).

2.16. **Tanı**

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınmakla beraber laboratuvar ve radyolojik bulgular ile desteklenerek tanı doğrulanır.

2.17. **Laboratuvar Bulguları**

Laboratuvar olarak birçok parametre tanı için yardımcıdır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65'inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95'inde amilaz düzeyi yüksek

bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pekçok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır(2,36).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl'nin üzerindeki serum amilaz değeri biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değerler daha altındaki değerler ise akut alkolik pankreatit için tipiktir. Etyolojide hiperlipideminin rol aldığı pankreatit tablosunda ise, amilaz değeri normaldir. Pankreatik inflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarla günlük 5000 IU/24h'nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için diyagnostiktir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Akut pankreatit olgularında, amilazın renal klerensi önemli oranda artmaktadır. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur(15,36,69).

Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. Pankreatik izoamilazı akut veya kronik pankreatit, pankreasın psödokist veya apsesi, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası, koledokolitiazis, duodenum ülser perforasyonu, mezenter arter oklüzyonu, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir.

Tükrük izoamilazı kabakulak, sialadenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi intrakranial hemoraji ve HIV enfeksiyonunda yüksek saptanabilir.

S- tip amilaz 55.000 Da büyüklüğünde makromoleküldür. S- tipi amilazın yükseldiği durumlarda molekül büyüklüğü nedeni ile glomerüler filtrasyona geçemeyeceği için serum düzeyi yükselir iken, idrarda düşük kalacaktır. Bunun yanında serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu klinik tablo yok ise, serum elektroforezi ile enzim tipine bakılabilir. Rutin kullanılan laboratuvar yöntemlerinde her iki tip amilaz birlikte ölçülmektedir.

Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak ölçümü zaman aldığından ve her yerde ölçüm olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde, hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır(36,68).

Akut pankreatite lökositoz, hiperglisemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi başka laboratuvar bulguları da eşlik edebilir. Yapılan bir çalışmada, serum alanin transaminaz düzeyinin(ALT) 150 IU/l'nin üzerindeki değerlerde ölçülmesinin, %96 gibi yüksek bir oranda biliyer pankreatit ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A2, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyicileri de yüksek düzeyde saptanabilir. Bunlara ilave olarak serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir(15,36).

2.18. Radyolojik Bulgular

a) Direk karın ve akciğer grafileri:

En sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna "sentinel loop" denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolondaki ani bir kesilme görülebilir. Bu bulgu inflamasyona komşu olan kolon segmentinde gelişen spazma bağlı oluşmaktadır. Nadiren de olsa pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları dahi görülebilir. Akciğer grafisinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bazen bilateral plevral effüzyon görülebilir(2,15).

b) Ultrasonografi:

Safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100'e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında

kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar(2,15,86).

c) Bilgisayarlı tomografi (BT):

Pankreatit tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulan hastalarda çekilmelidir. BT ile görüntülemeye normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik inflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespiti için perkütan iğne aspirasyonunda oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti ve tedavisi için oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir(69,85,86).

d) Manyetik rezonans görüntüleme(MRG):

MRG akut pankreatit tanısı ve evrelemesinde başarılı ve noninvazif alternatif bir yöntem olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji varlığında, gebe hastalarda veya böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilmelidir. Kontrastlı tomografi ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının aynı veya daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(86).

e) Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatiko grafi (ERCP):

Özellikle idiopatik pankreatit olgularında, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılır. İdiopatik pankreatit olgularında ERCP ile %30-50 oranında etyoloji tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde tedavi amacı ile sfinkterotomi yapılması oldukça faydalı olup rekürrensleri de azaltmaktadır(2,67,68).

2.19. Prognostik Kriterler

Akut pankreatit takibinde ağır komplikasyon riski taşıyan hastaların erken tanısı ve buna göre uygun tedavinin planlanabilmesi için bazı prognostik kriterler geliştirilmiş ve bazı serum belirleyicileri tespit edilmiştir. 1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik gidişatı tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir.

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson skorlama sistemine göre hastanın ilk başvuru anındaki ve 48 saat sonraki değerleri olmak üzere hasta iki aşamada değerlendirilir. Başvuru anında yaş, lökosit sayısı, glukoz değeri, LDH ve AST olmak üzere 5 kriter değerlendirilirken, 48 saat sonra hematokrit değeri, Ca^{+2} , BUN, kan gazı değerinde bakılan parsiyel oksijen basıncı ve baz eksikliği ve ayrıca tahminin sıvı sekestrasyonu olmak üzere 6 parametre esas alınır. Ranson kriterleri ilk olarak alkolik pankreatitli hastalar için belirlenmiş, ancak daha sonra biliyer pankreatitli olguları da değerlendirmek için modifiye edilmiştir. 70 yaş üzerindeki hastalar için bazı kriterler ayrıca vurgulanmıştır.

Mortalitenin değerlendirilen faktör sayısı ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. İki veya daha az sayıda kriter pozitif ise mortalite %1-3 arasında iken, 4 pozitif kriter varlığında %100 mortalite geliştiği tahmin edilmektedir.

Ödematöz ve nekrotizan pankreatiti ayırt edebilmek için de kullanılabilen bazı spesifik biyokimyasal belirteçler de araştırılmıştır. Nekrotizan pankreatitli olgularda serum α_2 makroglobulin seviyesi ve tripsin bağlama kapasitesi düşerken, α_1 proteaz inhibitörü ve kompleman C3 ve C4 seviyesi yükselmektedir. C-reaktif protein non-spesifik bir akut faz reaktanıdır ve nekrotizan pankreatit olgularında da yükselmektedir(36,43,69,87). Serum amyloid A, prokalsitonin, üriner tripsinojen aktive edici peptid, methemalbumin de yeni tespit edilen prognostik parametreler arasında yer almaktadır(87-90).

2.20. Tedavi

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara ve agresif yöntemlere rağmen özellikle nekrotizan pankreatitli olgularda mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatitli olguların çoğu hafif bir klinik tablo şeklinde seyreder. Hastalar özellikle ilk 24 - 48 saat süresince yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

Akut pankreatit olgularında tedavinin esasını medikal tedavi oluşturmaktadır. İntravenöz sıvı desteği, serum elektrolit düzeylerinin düzenlenmesi ve pankreasın sekretuar fonksiyonunun inhibisyonu başlıca tedavi modaliteleridir. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında, nazogastrik

sondaya çok fazla ihtiyaç duyulmamaktadır. Gastrointestinal motilite düzelene ve enzim düzeylerinde düzelme görülünceye kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz ve lipaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek görülebilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başladığında hastalar tarafından tolere edilebildiği de görülmektedir.

Akut pankreatit olgularında karın ağrısı en önemli ve başlıca semptomdur. Bu nedenle iyi bir analjezi sağlanması bir yandan hastanın konforunu sağlarken bir yandan da tedaviye uyumunu arttırmaktadır. Bunun için en çok meperidin türevi analjezikler kullanılmaktadır.

Özellikle şiddetli olgularda olmak üzere sistemik inflamatuvar mediatörler aracılığı ile özellikle retroperitoneal boşluğa olmak üzere üçüncü boşluklara sıvı kaçışı olmaktadır. Bu nedenle sıvı açığı gerekirse santarıl katater aralığıyla ölçülen santral venöz basınçla ve idrar çıkışı da saatlik ölçülerek yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit seviyesi ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve taze kan veya eritrosit süspansiyonu gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir. Erken resüstasyonun en önemli basamağını sıvı replasmanı oluşturmaktadır. Hipotomik şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine ve nekrozun artmasına neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon artıp elektrolit dengesizliği de görülebilir. Çoğunlukla kusma nedeni ile hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi de görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral kalsiyum replasman tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi de görülebilir ve tedavisi gerekir. Hastaların %30'unda arteryel hipoksi görülmektedir ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Hatta bazı hastalarda ise ARDS bile gelişebilmektedir ve mekanik ventilasyonla destek ihtiyacı duyulabilmektedir(6,15,36).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalı olup çoğunlukla gereksizdir. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunur iken bazıları da bunun enfeksiyon riskini daha da arttıracığını ve direnç gelişmesine neden olacağını ifade

etmektedir(67,69,82). Özellikle nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyon durumlarında antibiyotik kullanımı önerilmektedir(2,36). Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinerjikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, protolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır(36). Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiş olmakla beraber uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir(6,15,36).

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirubin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalin fosfataz değeri artmış ve hastanın klinik bulguları 24 - 36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir(15,36,69). Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde inflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riski ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir(36).

Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise, kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise, kolesistostomi veya T - tüp uygulanabilir(36).

Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir. Nekrotizan pankreatit olgularında nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz varlığında medikal tedavi yapılır. Enfeksiyonun varlığı CT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir(15,36,69).

2.21. Akut Pankreatitin Komplikasyonları

2.20.1. Lokal Komplikasyonlar

2.20.1.1 Pankreatik Nekroz:

Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitli olguların %40-70'inde enfeksiyon görülebilmektedir. Bakteriye spektrum translokasyona bağlı olarak intestinal floraya benzer ve gram negatif bakteriler çoğunlukta rol almaktadır, ancak bazı anaerob bakteriler ve mantarlar da sorumlu olabilmektedir(69,91,92).

Pankreatik nekroz gelişmesi durumunda klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve bu durumda objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Dinamik iv kontrastlı abdominal tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz, kapiller dolaşımın bozulmasına yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile BT ile değerlendirmede heterojen görünümü neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olmakla beraber CRP, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal belirteçler de nekroz tanısında kullanılabilir(36,87,88,91).

Makroskopik görünüm olarak fokal veya diffüz olabilen pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülebilir. Pankreatik ve peripankreatik dokularda hemoraji görülebilir. Bazen nekroz tüm pankreasta görülebilir ve genellikle pankreas merkezinde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren de olsa loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanıların konulmasına yol açabilir(15,36,69).

Pankreatik enfeksiyon olguların birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu sonucu oluşmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak gösterilen mekanizmalar azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasar ve baskılanmış immün sistem olarak sıralanmaktadır. Ayrıca ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozulması iskekiye neden olması da barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olmaktadır. Bakteriye translokasyon dışında bazen de akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve takılmış santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir(15,69,91-93).

2.20.1.2 Pankreatik apse:

Genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik şikayetlerin başlamasından yaklaşık olarak 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis bulguları az olsa da klinik olarak septik görünürler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması steril apsey ile enfekte nekrozu birbirinden ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür(36,43,69,86,91,92).

Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamayabilir. Enfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz tanecikleri bulunması enfeksiyonu destekler, ancak kesin tanı için sıvı aspirasyonu ve bunun Gram boyaması ve kültürü gereklidir. Bakteriyolojik olarak enfekte nekroz ile benzerlik görülür. Eğer aspire edilen sıvı hem düşük yoğunlukta ve hem de az miktarda partiküllü vasıfta ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise ve perkütan drenajı takiben klinikte hızlı bir düzelme olmuyorsa veya bilgisayarlı tomografi bulgusu olarak apseye komşu bölgelerde önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite pankreatik apselerde yaklaşık %20 oranında bildirilmektedir(36,86).

2.20.13. Psödokist:

Akut pankreatitli olguların %6'sında görülebilmektedir. Psödokist oluşumu için şikayetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla bir süre gerekmektedir. Bundan dolayı 4 haftadan daha kısa bir sürede oluşmuş ve kapsülü olmayan sıvı kolleksiyonları akut sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Psödokistlerin yaklaşık 1/3'ü pankreas başında görülürken, 2/3'ü gövde ve kuyruk bölümünde oluşur(36,43,69,91,92).

Psödokistler klinik olarak karın ağrısına, bulantı ve kusmaya, iştahsızlığa, kilo kaybına, subfebril ateşe, abdominal kitle hissedilmesine, sarılığa, asite, Vena Kava'ya bası nedeniyle bacaklarda masif ödeme, transvers kolon basısına bağlı ileusa ve bazen de enterik fistüle neden olabilir. Laboratuarda ise genellikle inatçı bir amilaz yüksekliği görülebilmektedir(6,15,36).

Psödokist olgularında radyolojik tanı için, ultrasonografi ve tomografi (BT) kullanılır. Psödokist hakkında anatomik bilgi edinebilmek amacı ile bazı durumlarda ERCP yapılabilmektedir(36,86).

Psödokistlerin %40'a yakın bir kısma spontan olarak gerileyebilmektedir. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında olup komplikasyon bulguları yoksa cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastaları 3-6 aylık periyotlarda USG ile takip etmek gerekmektedir. Takiğ esnasında psidokistlerin semptomatik hale gelmesi, kistin büyüklüğünde artış görülmesi veya komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi tedavi gerekmektedir. Akut pankreatit sonrasında oluşan ve cerrahi girişim düşünülen psödokistlerde kistin matürasyonu için 4-6 hafta beklenmesi önerilmektedir(15,36,67,69).

Psödokistlerde çoğunlukla tercih edilen cerrahi yöntem internal drenajdır. Bunun için seçenekler kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi şeklinde sıralanabilir. Eğer kistin enfekte olduğu görülür ise kistogastrostomi tercih edilmelidir, ancak cerrahi teknik olarak internal drenajın uygun olmadığı kistlerde eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokistin, mide ve duodenuma komşu olduğu durumlarda, deneyimli merkezlerde endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla gerekirse stent te konularak internal drenaj uygulanabilmektedir(6,15,36,67).

2.20.2. Sistemik Komplikasyonlar

Şiddetli akut pankreatitli olgularda ARDS ile seyreden solunum yetmezliği, renal yetmezlik, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilmektedir. Akut pankreatitlerde en yaygın ve en erken görülen komplikasyon sıvı-elektrolit dengezsizliğidir. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olmasının nedeni, kana geçen pankreas sekresyonlarının ve sitokinlerin vazoaaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik şekilde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonlara neden olması şeklinde açıklanmaktadır.

Akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonu pankreas sekresyonlarının ve sitokinlerin renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği düşünülen akut böbrek yetmezliğidir.

Pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucunda multi organ yetmezliği gelişebilir. Bu konuda kolondan bakteri translokasyonu,

endotoksinlerin sistemik absorpsiyonu ve bunların oluşturduğu sistemik etkiler önemlidir. Ayrıca inflame pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz A'nın, TNF α 'nın, IL-1, 6 ve 8'in ve PAF'm da sistemik komplikasyonlara katkısı bulunmaktadır. Peritoneal lavajın bu konudaki önemi, lokal salınan ve sistemik etki yapan bu sitokinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlamasıdır. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişim gerekebilir. Akut pankreatit olgularında görülen mortalite çoğunlukla, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir. Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğine bağlı bulgular semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında metabolik olarak hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi elementer komplikasyonlar da görülebilir. Bazı hastalarda sekonder olarak kalıcı diabet gelişebildiği bildirilmektedir(15,36,55,69,91).

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılarak retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozise, adezyonlara ve hatta kanamalara yol açabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı olarak intraabdominal kanama görülmesi çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda eğer trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeninin V. Splenika trombozu olduğu savunulmaktadır. Böyle olduğu düşünülen hastalarda anjiyo BT ile mutlaka V. Splenika radyolojik olarak görüntülenmelidir. Şiddetli pankreatitli olgularda genellikle hipokalsemi gelişmektedir. Klasik olarak eğer total kalsiyum değeri 8.0 mg/dl'nin altına inmezse veya semptom vermezse tedaviye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum replasmanına rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesinde yükselme gözlenmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, dolayısıyla hipomagnezemi düzeltilmeden de hipokalseminin düzeltilemeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankreatik sekresyonun retroperitoneal alandan veya transdiyafragmatik yolla plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon geliştiği düşünülmektedir. Torasentezle alınan sıvının biyokimyasal analizinde amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği ise sıvı geçişinin sürekli devam ediyor olması nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden bile

yarar görmemeleridir. Akut pankreatit hastalığı tamamen düzelmeden bu sorunun çözülemeyeceği bildirilmektedir.

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %20'sinde ekstra pankreatik komplikasyonlar gelişmektedir(94). Bu komplikasyonlardan, özellikle de erişkin solunum yetmezliği ile sonuçlanan progresif akciğer hasarı hastalığının prognozunu çok olumsuz etkiler(95).

Akut pankreatitin mortalite oranı bazı yayınlarda % 10-15 olarak bildirilirken, bu oran nekrotizan olgularda % 20-30'lara kadar çıkmaktadır(7,96). 400'ün üzerindeki bir hasta grubunu kapsayan bir otopsi çalışmasında akut pankreatit sonrası gerçekleşmiş erken ölümlerin esas sebebinin akciğer ödemi (olguların % 95'i) olduğu gösterilmiştir(7).

Nötrofiller tarafından salınan serbest oksijen radikellerinin gelişen akciğer hasarının patogenezinde büyük rol oynadıkları ileri sürülmüştür; yapılan çalışmalarla serbest radikal sentezini bloke eden farmakolojik ajanların pankreatit modellerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir(97-99).

3. MATERYAL VE METOT

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde akut pankreatit tanısı konulmuş hastalar retrospektif olarak incelendi. Araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak hazırlandı. Hastane bilgi sisteminden hasta kayıtlarına ulaşılarak çalışma için gerekli olan demografik veriler, laboratuvar sonuçları, radyoloji raporları, hasta anamnezleri, hastaların hastanede kalış süreleri ve klinik sonuçları incelenerek çalışma formuna kaydedildi.

Hastanemiz kayıtlarında 2005 ile 2016 yılları arasında hastane bilgi sistemindeki pankreas ile ilgili bütün tanılar taranarak 18 yaş üstü toplam 1241 hasta bulundu. Daha sonra bu hastaların laboratuvar sonuçları incelenerek amilaz ve lipaz değerleri en az bir kez hastanede yatış esnasında yükselmiş toplam 475 hasta incelendi. 2010 tarihinden önceki verilerde eksiklikler olması nedeniyle çalışma 2010-2016 yılları ile sınırlandırıldı. Çalışma dışı bırakılan hastalar çıkarıldıktan sonra toplam 273 hasta çalışmaya dahil edildi.

18 yaş altı hastalar, travmatik pankreatitler, pankreas tümör tanısı olan hastalar, tedaviden vazgeçip başka merkeze gönderilen hastalar ve pankreatit tanısı kesin olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalarda tekrarlayan atak olup olmadığına bütün laboratuvar tetkiklerinde farklı bir yatış esnasında veya acile başvuru esnasında amilaz ve lipaz yüksekliği olup olmadığına ve anamnezde belirtilip belirtilmediğine bakılarak karar verildi.

Hastaların başvuru anındaki ve 48 saat sonraki hemogram değerleri ve biyokimyasal değerleri incelendi. Anamnezler ve ultrasonografi raporları incelenerek etyolojide safra kesesinde taş olup olmadığı, alkol öyküsü olup olmadığı ve etyolojide başka bir neden olup olmadığı kaydedildi. BT çekilen her hasta için BT şiddet skoru (BTSS) hesaplandı (Tablo 3).

Hastaların acile mi yoksa polikliniğe mi başvurdukları normal veya acil şeklinde, hastaneye başvurmadan kaç gün önce semptomlarının başladığı semtom-başvuru arasında geçen gün şeklinde, hastanede yatmış oldukları süre gün şeklinde, yoğun bakımda yatıp yatmadığı evet veya hayır şeklinde, taburculuk veya hastalık sürecinde ölüm bilgisi mortalite var veya yok şeklinde kaydedildi.

Tablo 3. Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi

Pankreatik İnflamasyon	Puanlar
Normal Pankreas	0
Pankreasta ödem, büyüme ve değişiklik	1
Peripankreatik inflamasyon	2
1 adet peripankreatik sıvı koleksiyonu	3
2 veya daha fazla sayıda sıvı koleksiyonu	4
Pankreatik Nekroz	Puanlar
Nekroz yok	0
<%30 Nekroz	2
%30-50 Arası Nekroz	4
>%50 Nekroz	6
Maksimum Puan	10

Hastaların ilk başvuru esnasındaki amilaz, lipaz, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin (CRE), AST, ALT, LDH, total ve direkt bilirubin, GGT, WBC,

nötrofil yüzdesi (NEU%), lenfosit yüzdesi(LYNF%), hemotokrit (Htc 1), trombosit sayıları (PLT 1), C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi, ayrıca hastaların 48 saat sonraki BUN (BUN 48), hematokrit (Htc 48), trombosit sayıları (PLT 48) ve kan gazı bakılmış hastaların parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ve baz açığı değerleri not edildi. Hastaların 48 saat içerisindeki tahmini sıvı sekestrasyonları hesaplandı.

İlk başvuru ile 48 saat sonraki BUN değerleri arasındaki fark (BUN 1-BUN 48), ilk başvuru ile 48 saat sonraki hemotokrit değerleri arasında %10 dan daha fazla artış olup olmadığı, başvuru anındaki total ve direkt bilirubin oranı, başvuru anındaki nötrofil ve lenfosit yüzdesi oranı (NEU %/LYNF%), ilk başvuru esnasındaki trombosit ile 48 saat sonraki trombosit farkları hesaplandı.

Hastaların diyabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT) gibi komorbid hastalıkları kaydedildi. Ayrıca hastaların kronik ilaç kullanımını gerektiren hastalık sayıları hesaplandı.

Hastaların gelişen nekroz veya diğer nedenlerden dolayı opere edilip edilmedikleri, ERCP yapılıp yapılmadıkları, komplikasyon gelişip gelişmediği, antibiyotik başlanıp başlanmadığı, antibiyotik başlanan hastalara hangi antibiyotiğin başlandığı, başlanan antibiyotiğin daha güçlü bir antibiyotikle değiştirilip değiştirilmediği kaydedildi.

Hastaların ilk başvuru anındaki ve 48 saat içerisindeki Ranson skorları Tablo 4'e göre hesaplandı.

Hastaların kolesistektomi olup olmadığı, kolesistektomi olanların akut pankreatit atağında önce mi veya sonra mı ameliyat oldukları kaydedildi. Morbiditesi artmış hasta grupları, yatış süresi ortalama yatış süresinin üzerinde olan hastalar, yoğun bakımda yatmasını gerektiren faktörler nedeniyle yoğun bakımda en az 1 gün takip edilmiş hastalar, yatışları esnasında komplikasyon gelişmiş, pankreatektomi yapılmış, ERCP yapılmış veya 1.kuşak (sefazolin) ve 3.kuşak (seftriakson) sefalosporin veya siprofloksasinden daha farklı bir antibiyotiğin başlandığı hastalar olarak belirlendi.

Akut pankreatit mortalite ve morbiditesini etkileyen faktörleri belirleyerek buna yönelik ne tür önlemlerin alınabileceğini tartışmayı amaçladık.

Tablo 4.Etyolojik Faktörlere Göre Ranson Skorları

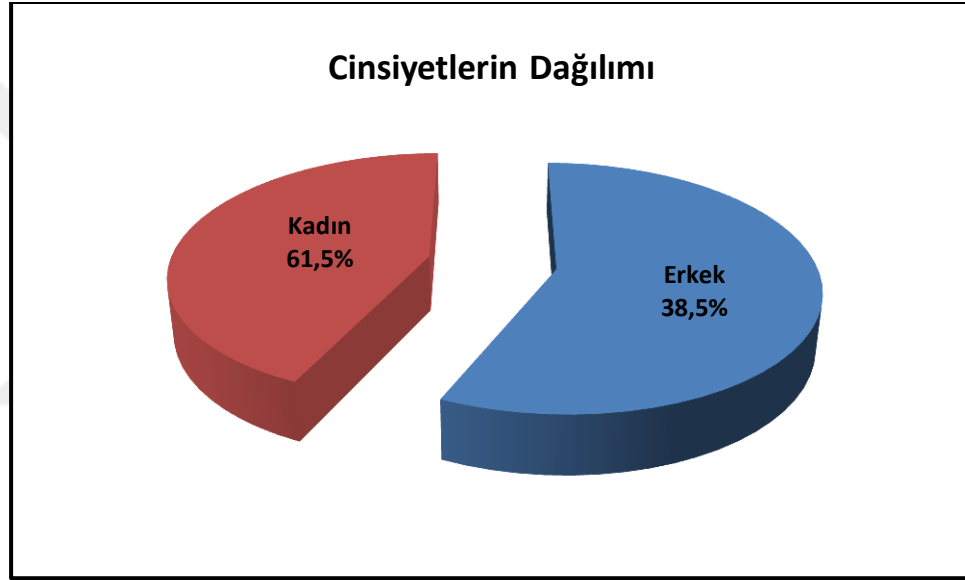
A.Safra Taşı Pankreatiti İçin	
Başvuru Anında	Puan
• Yaş >70	1
• Lökosit >18000/mm ³	1
• Kan şekeri >220mg/dl	1
• Serum LDH >400 u/dl	1
• AST >250 u/dl	1
İlk 48 Saat İçinde	
• Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması	1
• BUN >2mg/dl üzerinde artması	1
• Serum kalsiyum değerinin <8 mg/dl düşmesi	1
• Baz açığı >5 meq/l	1
• Tahmini sıvı sekestrasyonu >4 L	1
B.Safra Taşı Pankreatiti Dışındakiler İçin	
Başvuru Anında	
• Yaş >55	1
• Lökosit >16000/mm ³	1
• Kan şekeri >200mg/dl	1
• Serum LDH >350 u/dl	1
• AST >250 u/dl	1
İlk 48 Saat İçinde	
• Hematokrit değerinin %10 üzerinde azalması	1
• BUN >5mg/dl üzerinde artması	1
• Serum kalsiyum değerinin <8 mg/dl düşmesi	1
• Baz açığı >4 meq/l	1
• Tahmini sıvı sekestrasyonu >6 l	1
• Arteriyel PaO ₂ <60 torr	1

4. BULGULAR

Çalışmaya 2010-2016 tarihleri arasında KSU Hastanesi'nde %38,5'i erkek (n=105), %61,5'i kadın (n=168) toplam 273 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 56,94±19,21 (range 18-98) yıldır.

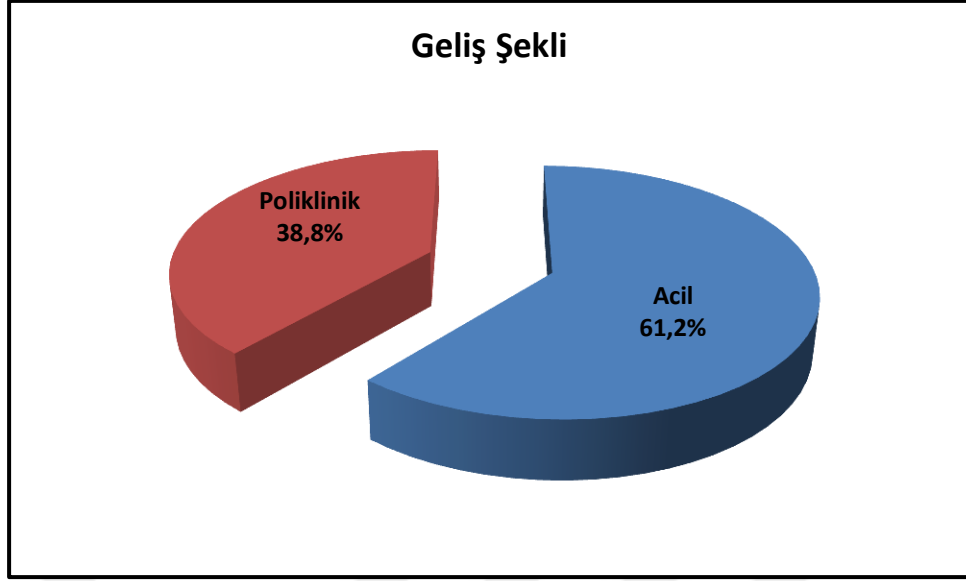
Tablo 5.Hastaların Demografik Verileri

		Min-Max (Medyan)	Ort±SD
Yaş (yıl)		18-98 (56)	56,94±19,21
		N	%
Cinsiyet	Erkek	105	38,5
	Kadın	168	61,5
Başvuru şekli	Acil	167	61,2
	Poliklinik	106	38,8



Şekil 10.Cinsiyetlere göre hasta dağılımı

Hastaların %61,2'si (n=167) acile başvurmuşken, %38,8'i (n=106) polikliniğe başvurmuştur.



Şekil 11. Başvuru şekline göre dağılım

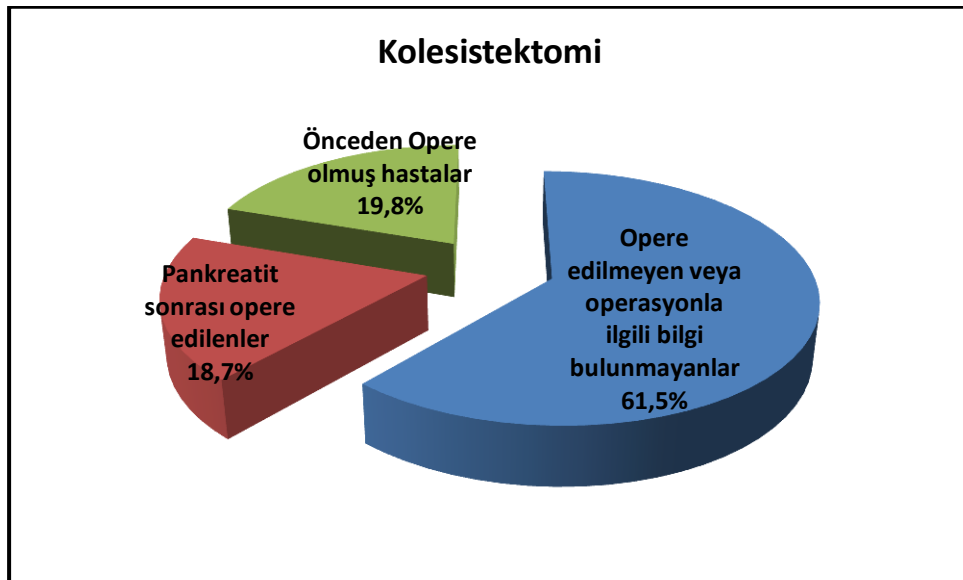
Tablo 6. Tanımlayıcı özelliklere ilişkin dağılımlar

	Min-Max (Medyan)	Ort±SD
Semptom ile başvuru arasında geçen gün	1-20 (2)	2,33±2,55
	N	%
Etiyoloji		
Alkol	4	1,5
Antiepileptik	4	1,5
Hiperlipidemi	14	5,1
Hiperparatiroidi	1	0,4
İdiyopatik	49	17,9
Renal yetmezlik	6	2,2
Safra taşı	195	71,4
Kolesistektomi		
Opere olmamış	168	61,5
Ataktan Sonra Opere	51	18,7
Ataktan Önce Opere	54	19,8
Diyabet	51	18,7
Hipertansiyon	77	28,2
Kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık	134	49,1
Diğer hastalık varlığı	79	28,9

Semptom ile başvuru arasında geçen süre 1 ile 20 gün arasında değişmekte olup ortalama $2,33 \pm 2,55$ gündür.

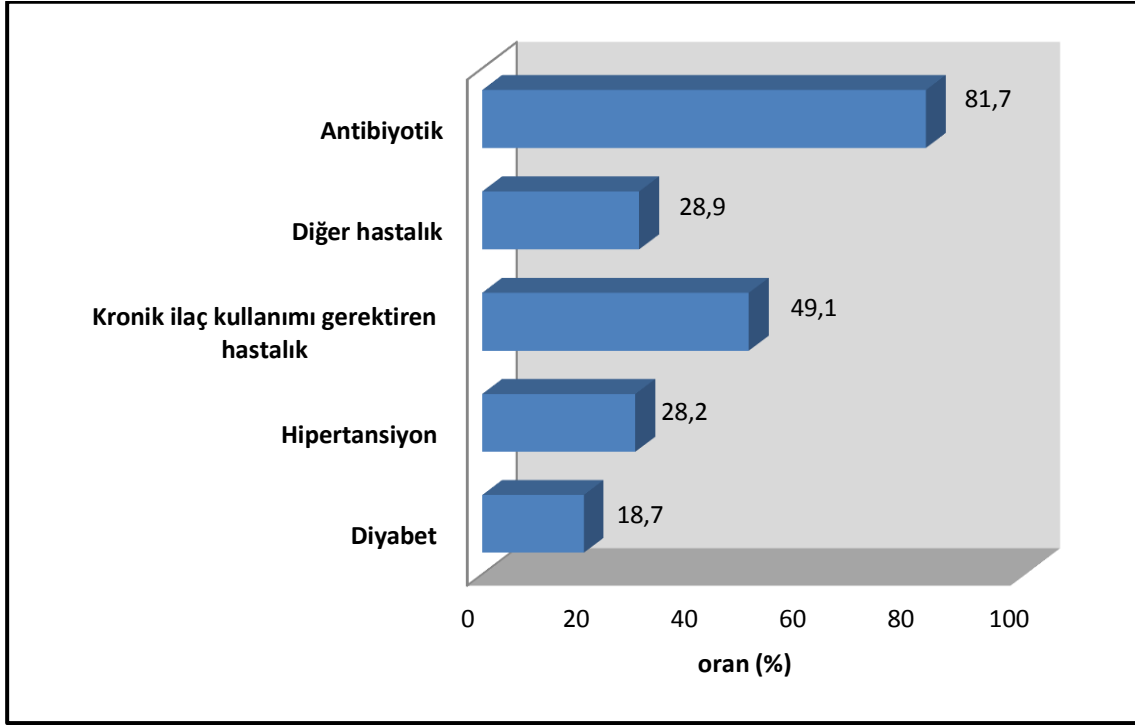
Etiyolojide rol alan faktörler açısından bakıldığında hastaların %71,4'ünde (n=195) safra taşı, %1,5'inde (n=4) alkol, %1,5'inde (n=4) antiepileptik kullanımı, %5,1'inde (n=14) hiperlipidemi, %0,4'ünde (n=1) hiperparatiroidi, %2,2'sinde (n=6) renal yetmezlik akut pankreatiti sebebi olarak kaydedilirken, hastaların %17,9'unda (n=49) akut pankreatitin sebebi net aydınlatılmamış olup idiyopatik olarak değerlendirilmiştir.

Akut pankreatit atağı sonrasında aynı yatış esnasında veya daha sonraki dönemlerde hastaların %18,7'ine (n=51) kolesistektomi yapılmışken, hastaların %19,8'inin (n=54) akut pankreatiti atağı geçirmeden önce kolesistektomi operasyonu oldukları görülmüştür. Ayrıca hastaların %61,5'ine (n=168) hastanemiz kayıtlarına ve hastaların dosyalarındaki anamnez bilgilerine göre akut pankreatit atağından sonra kolesistektomi operasyonu yapılmamış olduğu görülmektedir. Hastaların kolesistektomi olup olmaması veya daha önceden opere olmuş olmaları mortalite veya morbiditeye etki eden belirgin bir risk faktörü olarak önemli görülmemekle beraber, bu çalışmada ele alınmış ve klinik sonuçlar olarak da sunulmuştur.



Şekil 12. Kolesistektomi yapıp yapılmamasına göre hastaların dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %18,7'sinde (n=51) diyabetes mellitus, %28,2'sinde hipertansiyon (n=77), %28,9'unda ise astım, renal yetmezlik, koroner arter hastalığı gibi hastalıklar (n=79) mevcut olup, toplamda hastaların %49,1'inde kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık (n=134) olduğu görülmüştür.



Şekil 13.Risk faktörlerinin dağılımı

Tablo 7.Morbidite kriterlerine ilişkin dağılımlar

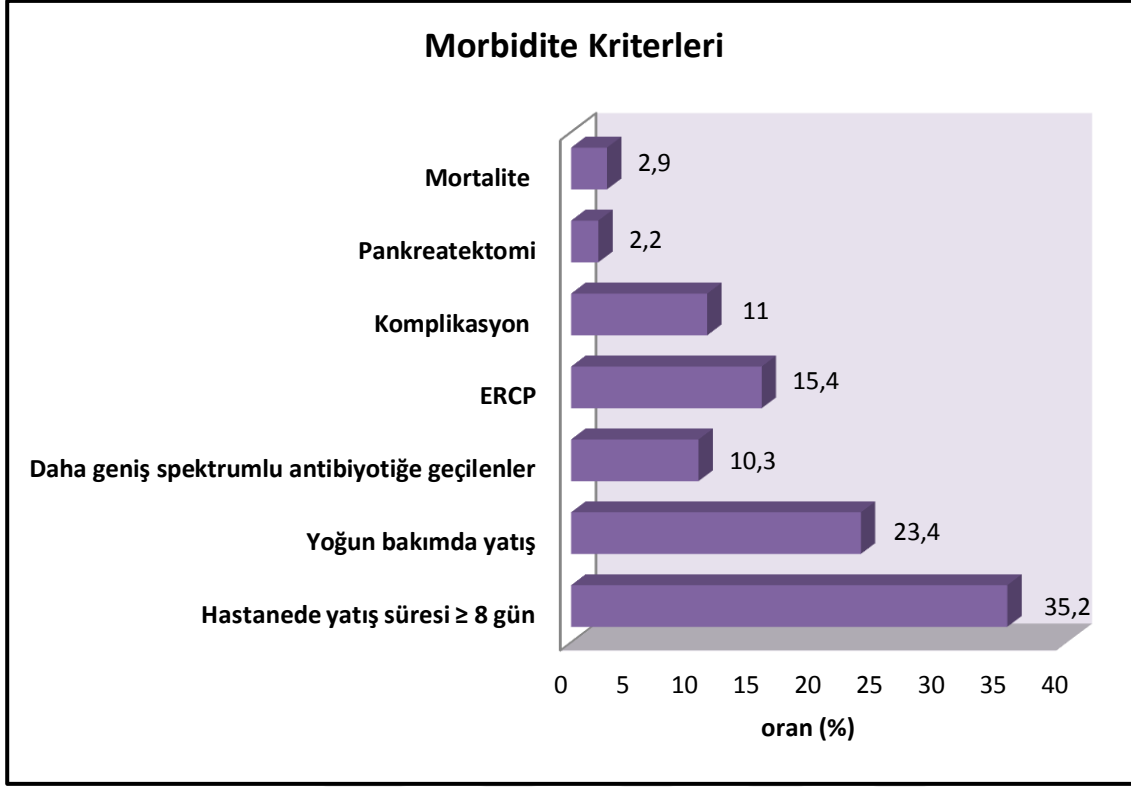
	Min-Max (Medyan)	Ort±SD
Hastanede yatış süresi (gün)	2-33 (6)	7,59±5,19
	n	%
Hastanede yatış süresi ≥ 8 gün	96	35,2
Yoğun bakıma yatış yapılanlar	64	23,4
Daha geniş spektrumlu antibiyotiğe geçilenler	28	10,3
ERCP yapılanlar	42	15,4
Komplikasyon görülenler	30	11,0
Pankreatektomi yapılanlar	6	2,2
Mortalite görülenler	8	2,9

Hastaların yoğun bakım da dahil olmak üzere toplam yatış süreleri 2 ile 33 gün arasında değişmekte olup ortalama $7,59 \pm 5,19$ gündür. Hastaların %23,4'ü (n=64) yoğun bakımda en az bir gün yatmıştır. Çalışmamızda yoğun bakımda yatmış olan hastalar ve toplam yatış süresi ortalama yatış süresinin üzerinde olan (yatış süresi ≥ 8 olan hastalar) morbiditesi yüksek hasta grubuna dahil edilmiştir. Yatış süresi 8 gün üzerinde olan %35,2 (n=96) hasta vardır.

Hastaların %11,0'inde (n=30) akut pankreatit sonrasında olası komplikasyonlardan (nekroz, abse, kist, sıvı koleksiyonu) birinin geliştiği görülüp, hastaların %15,4'ünde (n=42) artan sarılık nedeniyle ERCP, %2,2'sine (n=6) gelişen nekroz nedeniyle pankreatektomi yapılmıştır. Çalışmamızda komplikasyon gelişen hastalar, ERCP yapılması gerekmiş olan hastalar ve pankreatektomi yapılan hastalar morbiditesi yüksek hasta grubuna dahil edilmiştir.

Hastaların toplam %81,7'sine (n=223) yatışları esnasında antibiyotik başlanmış olup genellikle 3.kuşak sefalosporin olan seftriakson eklenmişken; %10,3'üne (n=28) ise kliniğin ve laboratuvar bulgularının kötüye gitmesi nedeniyle daha geniş spektrumlu antibiyotiğe (tienam, meropenem, sulperazon, tigesiklin, tazosin, teikoplanin) geçilmesi gerekli görülmüş olup, bu hasta grubu da çalışmamızda morbiditesi yüksek hasta grubuna dahil edilmiştir.

Hastalarımızın %2,9'unda (n=8) mortalite geliştiği görülmektedir.

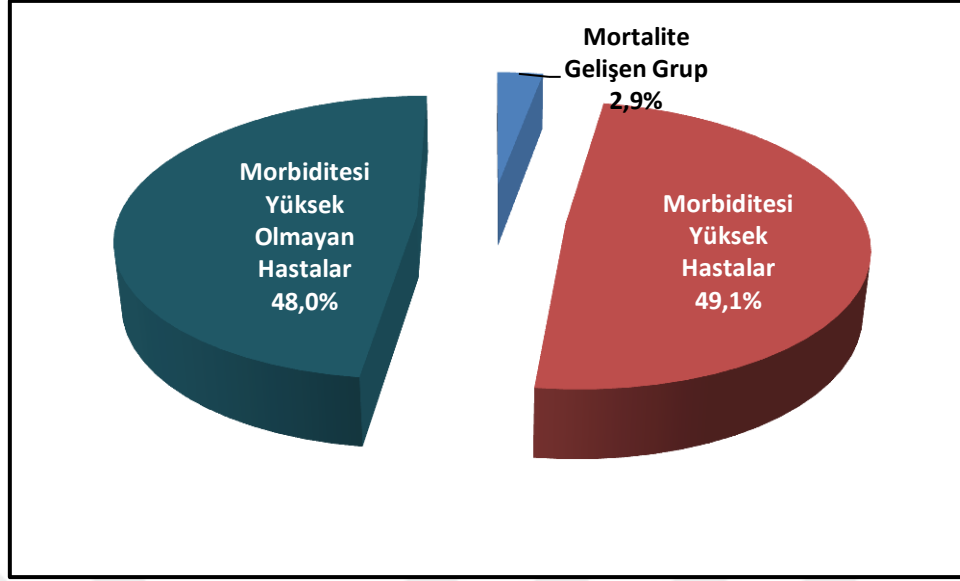


Şekil 14.Morbidite faktörlerinin dağılımı

Tablo 8.Mortalite ve morbiditeye göre dağılımlar

	N	%
Mortalite gelişenler	8	2,9
Morbiditesi yüksek hastalar	134	49,1
Morbidite gelişmeyen grup	131	48,0

8 hastada mortalite gelişmişken, 134 hasta morbiditesi yüksek gruba, 131 hasta ise morbidite gelişmeyen gruba dahil edilmiştir.



Şekil 15.Mortalite ve morbiditeye göre dağılımlar

Tablo 9.Laboratuvar sonuçlarının dağılımı

	Min-Max (Medyan)	Ort±SD
WBC	15,58-30650 (11150)	11630,75±4370,91
Glu	40-737 (130)	152,39±81,68
LDH	103-4738 (279)	361,83±412,64
AST	8-3226 (183)	274,88±364,34
CRE	0,23-10,5 (0,8)	0,99±1,01
ALT	9-1521 (170)	235,92±229,94
ALP	18-1198 (143,5)	188,26±158,59
Total Bilirubin	0,2-33,8 (1,6)	2,57±3,52
Direkt Bilirubin	0,07-23,6 (0,8)	1,61±2,37
Total/Direkt Bilirubin oranı	1,01-19,75 (1,8)	2,27±1,85
Ca ⁺² 48	3,26-11,8 (8,4)	8,39±0,89
PaO ₂	40-89 (64)	63,85±11,46
Baz açığı	-13,6 / 14 (1,2)	0,65±5,33
Lipaz	1006-10036 (2943)	3710,24±2263,82
Amilaz	12-4704 (1045)	1228,62±916,52
PLT başvuru anı	15000-773000 (258000)	269784,19±94142,19
PLT 48.saat	16000-571000 (223300)	231421,98±79895,22
Platelet farkı	-121000 / 256000 (37000)	38154,78±51588,43
BUN başvuru anı	3-113 (14)	16,70±11,93
BUN 48.saat	2-95 (9)	12,49±11,29

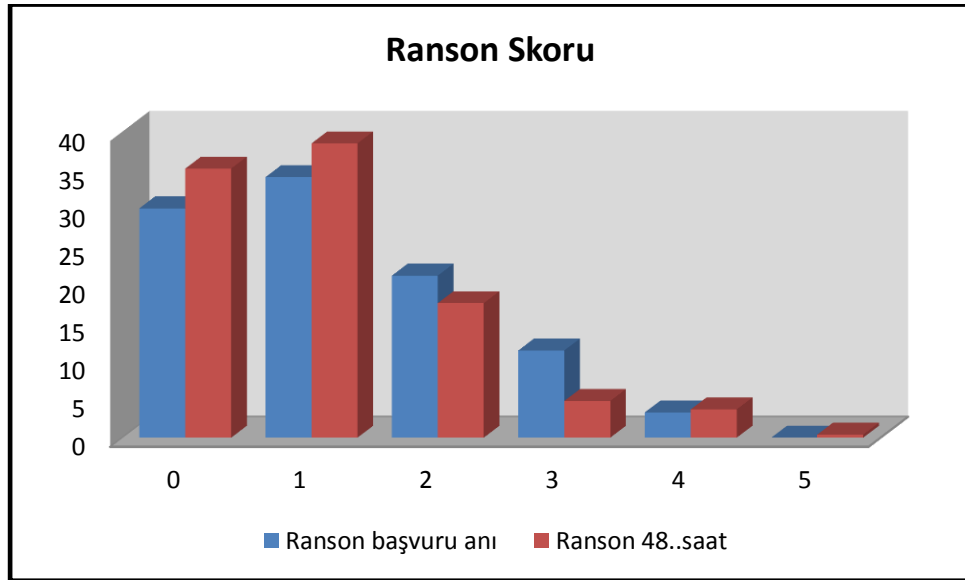
Laboratuvar ölçümlerine ilişkin değişkenlerin genel dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 10.Ranson skalasına göre dağılım

	N	%
RansonBaşvuru;Min-Max		
(Medyan)Ort±SD	0-4 (1)1,24±1,10	
0	82	30,0
1	93	34,1
2	58	21,2
3	31	11,4
4	9	3,3
Ranson48.saat;Min-Max (Medyan)		
Ort±SD	0-5 (1)1,04±1,05	
0	96	35,2
1	105	38,5
2	48	17,6
3	13	4,8
4	10	3,7
5	1	0,4

Başvuru anındaki Ranson skoru ölçümleri 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalaması 1,24±1,10; medyan değeri 1 dir.

İlk 48 saat içerisinde ölçülen Ranson skorları 0 ile 5 arasında değişmekte olup ortalaması 1,04±1,05; medyan değeri 1 dir.



Şekil 16.Ranson skorlarının dağılımı

Tablo 11.Hemogram, GGT, NLR,CRP ve BTSS sonuçlarının dağılımı

	Min-Max (Medyan)	Ort±SD
HTC başvuru	19-53 (39)	39,39±5,46
HTC 48.saat	24-50 (35)	35,93±5,23
GGT	3-2480 (212)	298,05±326,07
Neu%	2-96 (81)	78,85±11,49
Lynf%	2-47 (11)	13,75±8,87
NLR	0,33-48 (7,2)	9,89±8,89
CRP	2,92-456 (18,8)	60,36±83,95
BTSS	0-10 (1)	1,70±1,78

4.1.Mortaliteye Göre Değerlendirmeler

Tablo 12.Mortaliteye göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Mortalite (-) (n=265)	Mortalite (+) (n=8)	^b p
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	101 (38,1)	4 (50,0)	^a 0,489
	<i>Kadın</i>	164 (61,9)	4 (50,0)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±SD</i>	56,51±19,27	71,00±10,22	^b 0,030*
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	18-98 (55)	55-87 (70,5)	
Geliş şekli	<i>Acil</i>	161 (60,8)	6 (75,0)	^a 0,490
	<i>Normal</i>	104 (39,2)	2 (25,0)	

^aFisherExact Test^bMann Whitney U Test

*p<0,05

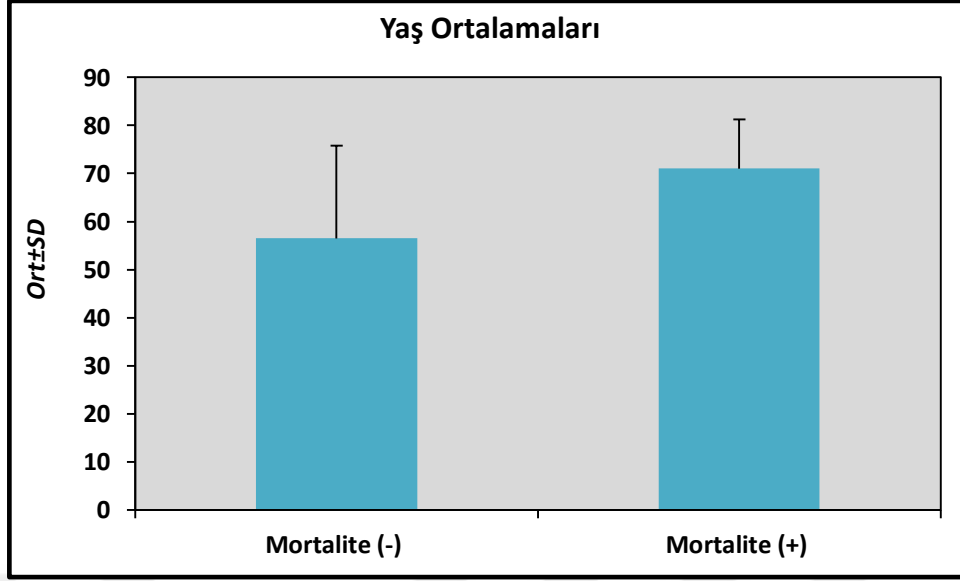
Ort: ortalama;

SD: Standart sapma

Min: Minimum Max: Maksimum

Cinsiyet dağılımları ve hastaneye geliş şekilleri mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Mortalite görülen olguların yaşlarının, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 17.Mortaliteye göre yaş ortalamaları

Tablo 13.Mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		Mortalite(-)	Mortalite(+)	P	
		(n=265)	(n=8)		
Semptom	ile	<i>Ort±SD</i>			
başvuru	arasında	2,23±2,41	5,63±4,53	^b 0,001**	
geçen gün		<i>Min-Max</i> (<i>Medyan</i>)			
		1-20 (2)	2-15 (3,5)		
Kolesistektomi		<i>Hayır</i>	164 (61,9)	4 (50,0)	^c 0,418
		<i>Evet</i>	48 (18,1)	3 (37,5)	
		<i>Opere</i>	53 (20,0)	1 (12,5)	
Diyabet		<i>Yok</i>	217 (81,9)	5 (62,5)	^a 0,172
		<i>Var</i>	48 (18,1)	3 (37,5)	
Hipertansiyon		<i>Yok</i>	193 (72,8)	3 (37,5)	^a 0,043*
		<i>Var</i>	72 (27,2)	5 (62,5)	
Diğer hastalık		<i>Yok</i>	192 (72,5)	2 (25,0)	^a 0,008*
		<i>Var</i>	73 (27,5)	6 (75,0)	
Kronik	ilaç	<i>Yok</i>	138 (52,1)	1 (12,5)	^a 0,034*
kullanımı	gerektiren	<i>Var</i>	127 (47,9)	7 (87,5)	
hastalık					

^aFisherExact Test

^bMannWhitney U Test

^cFisherFreemanHalton Test

** $p < 0,01$

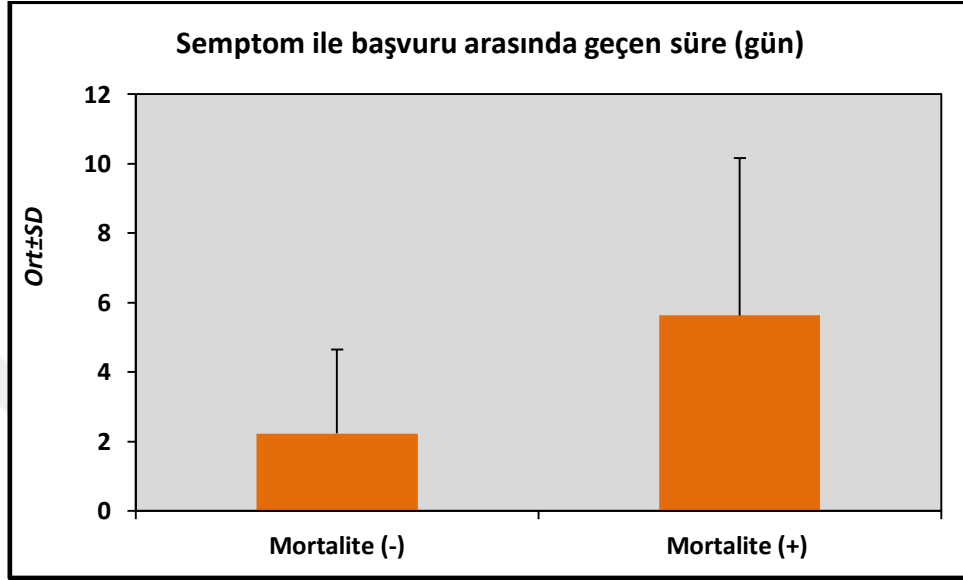
* $p < 0,05$

Ort: ortalama;

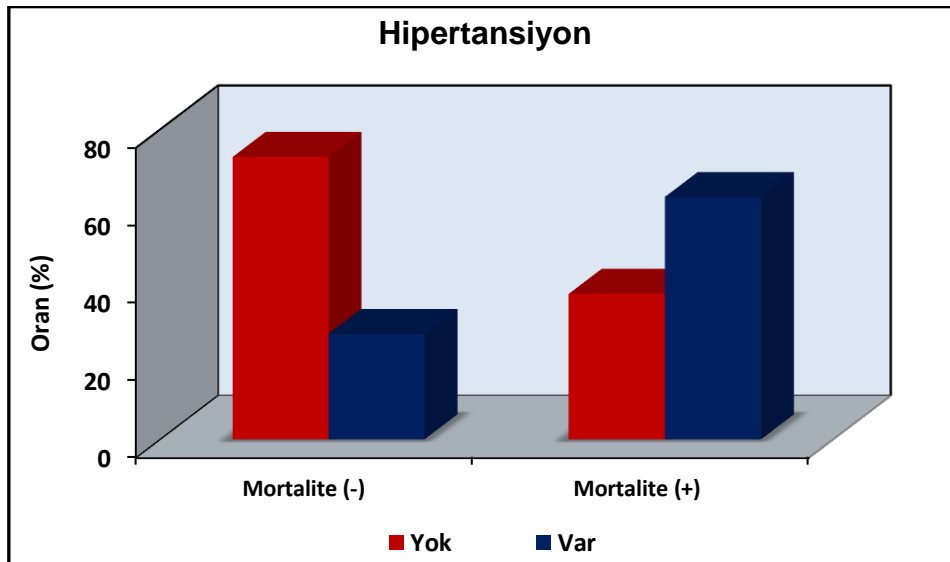
SD: Standart sapma

Min: Minimum Max: Maksimum

Mortalite görülen olguların semptom ile başvuru arasında geçen günlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

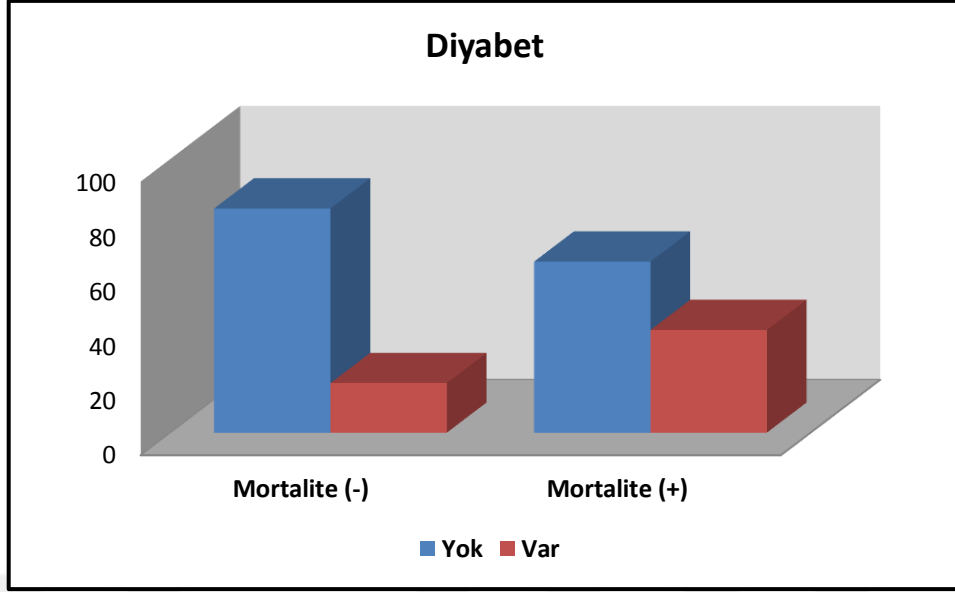


Şekil 18.Mortaliteye göre semptom ile başvuru arasında geçen süre

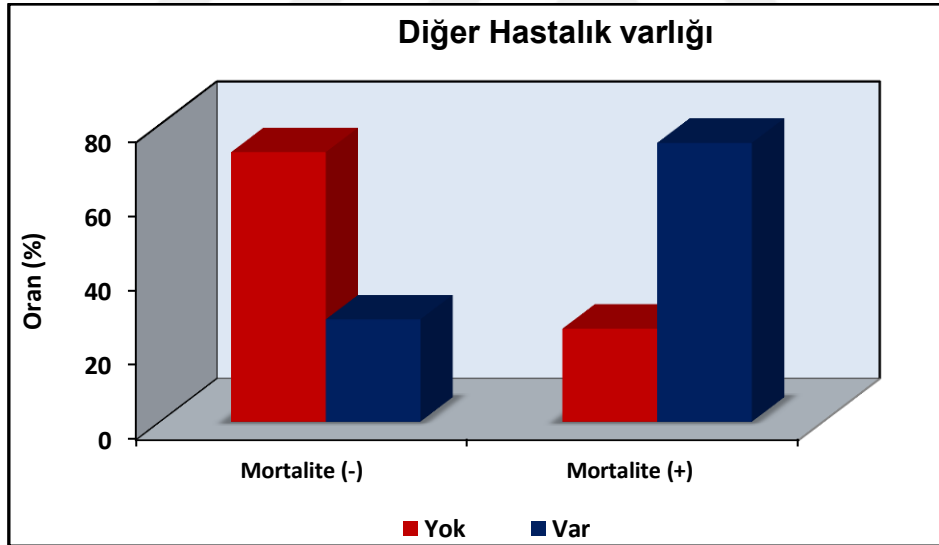


Şekil 19.Mortaliteye göre hipertansiyon görülme oranları

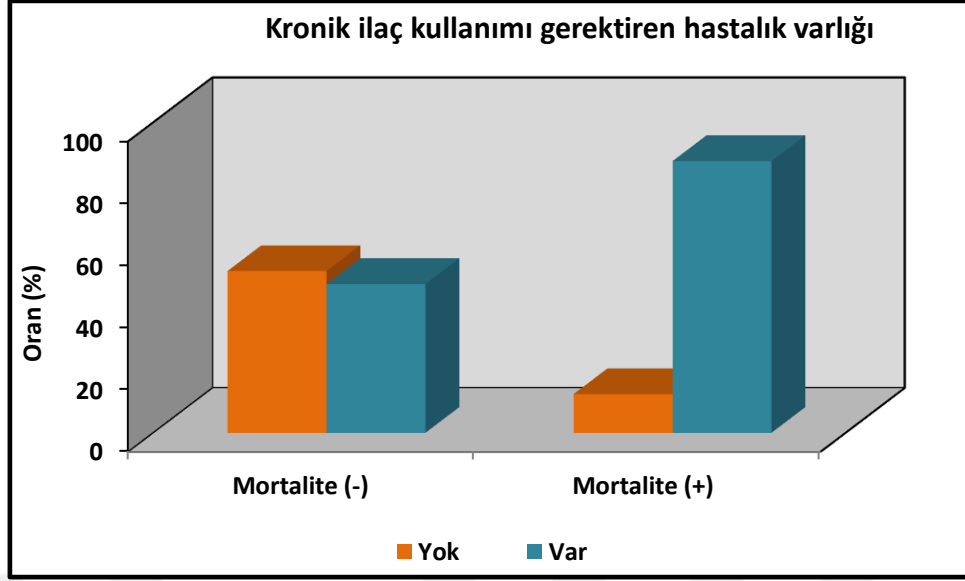
Kolesistektomi ve DM görülme durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 20.Mortaliteye göre diyabet görülme oranları
Mortalite görülen olgularda diğer bazı hastalıkların görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).



Şekil 21.Mortaliteye göre diğer hastalık görülme oranları
Kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık oranları mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,034$; $p<0,05$). Mortalite görülen olgularda kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



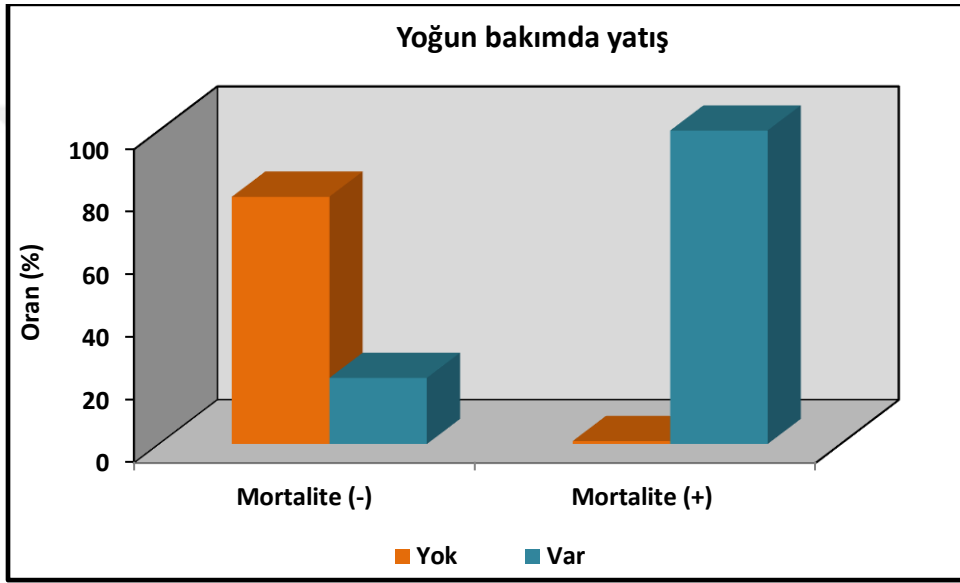
Şekil 22.Mortaliteye göre kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık varlığı

Tablo 14.Mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		Mortalite(-)	Mortalite(+)	P
		(n=265)	(n=8)	
Yoğun bakımda yatış	<i>Yok</i>	209 (78,9)	–	^a 0,001**
	<i>Var</i>	56 (21,1)	8 (100)	
Hastanede yatış süresi (gün)	<i>Ort±SD</i>	7,34±4,83	15,88±9,41	^b 0,001**
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	2-28 (6)	3-33 (14)	
Hastanede yatış süresi	<i><8 gün</i>	176 (66,4)	1 (12,5)	^a 0,003**
	<i>≥ 8 gün</i>	89 (33,6)	7 (87,5)	
Komplikasyon	<i>Yok</i>	237 (89,4)	6 (75,0)	^a 0,215
	<i>Var</i>	28 (10,6)	2 (25,0)	
Pankreatektomi	<i>Yok</i>	261 (98,5)	6 (75,0)	^a 0,011*
	<i>Var</i>	4 (1,5)	2 (25,0)	
Antibiyotik tedavisi	<i>Yok</i>	49 (18,5)	1 (12,5)	^a 1,000
	<i>Var</i>	216 (81,5)	7 (87,5)	
Antibiyotik tedavisi değiştirilenler	<i>Yok</i>	239 (90,2)	6 (75,0)	^a 0,193
	<i>Var</i>	26 (9,8)	2 (25,0)	
ERCP	<i>Yok</i>	224 (84,5)	7 (87,5)	^a 1,000
	<i>Var</i>	41 (15,5)	1 (12,5)	

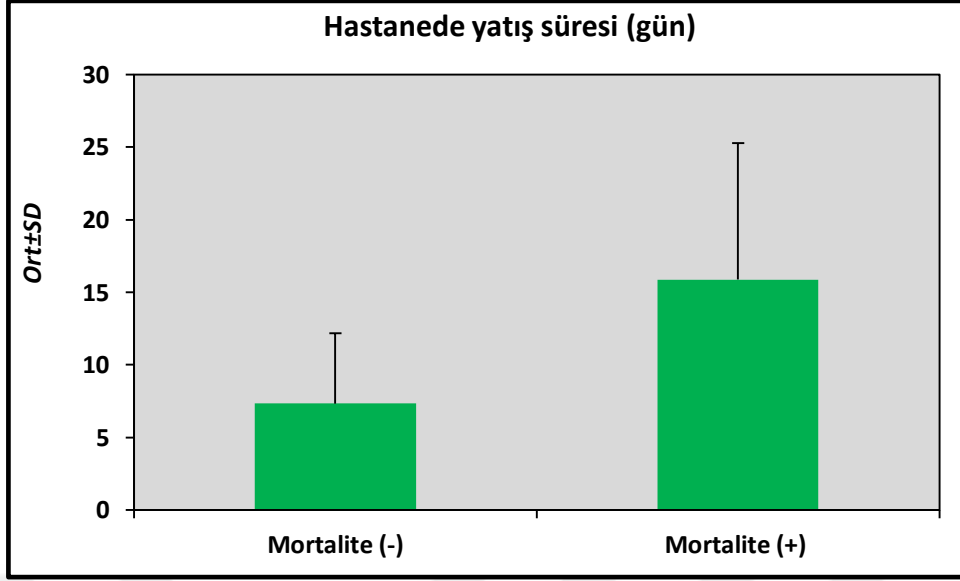
Morbidite	<i>Yok</i>	131 (49,4)	0 (0)	^a0,007**
	<i>Var</i>	134 (50,6)	8 (100)	
	^a <i>FisherExact Test</i>	^b <i>MannWhitney U Test</i>	^c <i>FisherFreemanHalton Test</i>	
	** <i>p</i> <0,01	* <i>p</i> <0,05		
	<i>Ort: ortalama;</i>	<i>SD: Standart sapma</i>	<i>Min: Minimum</i> <i>Max: Maksimum</i>	

Yoğun bakımda yatış oranları mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup mortalite görülen olgularda yoğun bakımda yatış oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,01$).



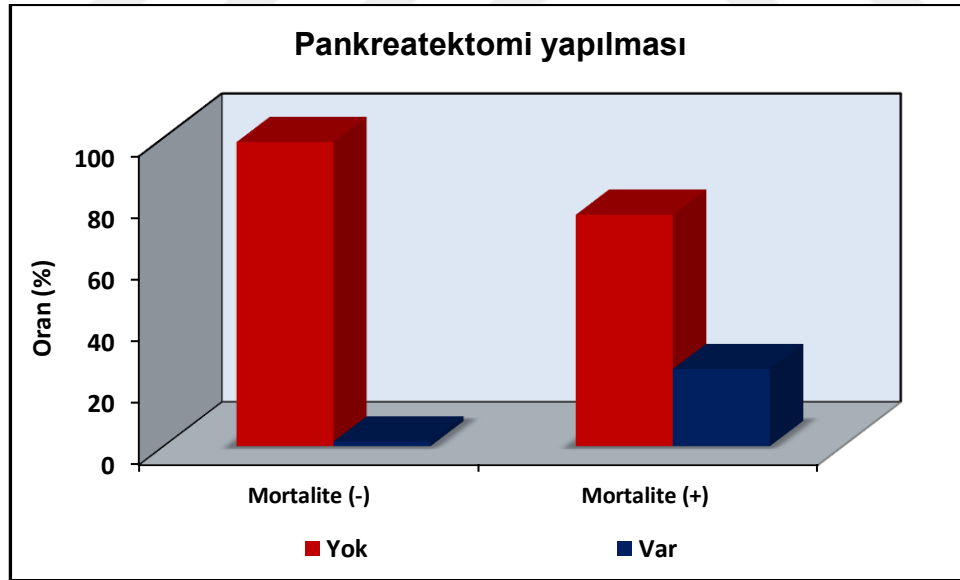
Şekil 23.Mortaliteye göre yoğun bakımda yatış oranları

Mortalite görülen olguların hastanede yatış günlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Mortalite görülenlerde hastanede yatış süresi 8 gün üzeri olma oranı % 87,5 olup istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).



Şekil 24.Mortaliteye göre hastanede yatış süresi

Pankreatektomi görülme oranları mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup mortalite görülen olgularda pankreatektomi yapılmış olma oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).



Şekil 25.Mortaliteye göre pankreatektomi yapılma oranları

Kolesistektomi yapılmış olması, diyabet varlığı, komplikasyon görülmesi, ERCP yapılmış olması ve antibiyotik tedavisinin başlanması oranları mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Morbidite ile mortalite arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup, mortalite görülenlerin tümünde morbidite risk faktörlerinin var olduğu görülmüştür ($p<0,01$).

Tablo 15. Mortaliteye Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Mortalite(-) (n=265)	Mortalite (+) (n=8)	^b p
WBC	<i>Ort±SD</i>	11605,31±4304,14	12666,25±6135,98	0,689
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	1558-30650 (11150)	4540-19790 (12645)	
GLU	<i>Ort±SD</i>	151,4±81,42	185,38±89,23	0,268
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	40-737 (130)	108-316 (134)	
LDH	<i>Ort±SD</i>	345,79±323,94	885,13±1516,14	0,659
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	103-4738 (279)	146-4599 (345,5)	
AST	<i>Ort±SD</i>	263,45±317,35	653,75±1091,19	0,601
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	8-2925 (182)	18-3226 (215)	
Htc Başvuru	<i>Ort±SD</i>	39,48±5,46	36,13±4,67	0,058
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	19-53 (39)	33-44 (33,5)	
Htc 48.saat	<i>Ort±SD</i>	36,01±5,23	33,13±4,76	0,144
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	24-50 (35)	26-41 (33)	
BUN Başvuru	<i>Ort±SD</i>	16,4±11,49	26,74±20,73	0,074
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	3-113 (14)	10-72 (17,5)	
BUN 48.saat	<i>Ort±SD</i>	11,8±9,63	35,43±28,92	0,003**
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	2-78 (9)	7,4-95 (33,5)	

^bMannWhitney U Test

** $p<0,01$

* $p<0,05$

Ort: ortalama;

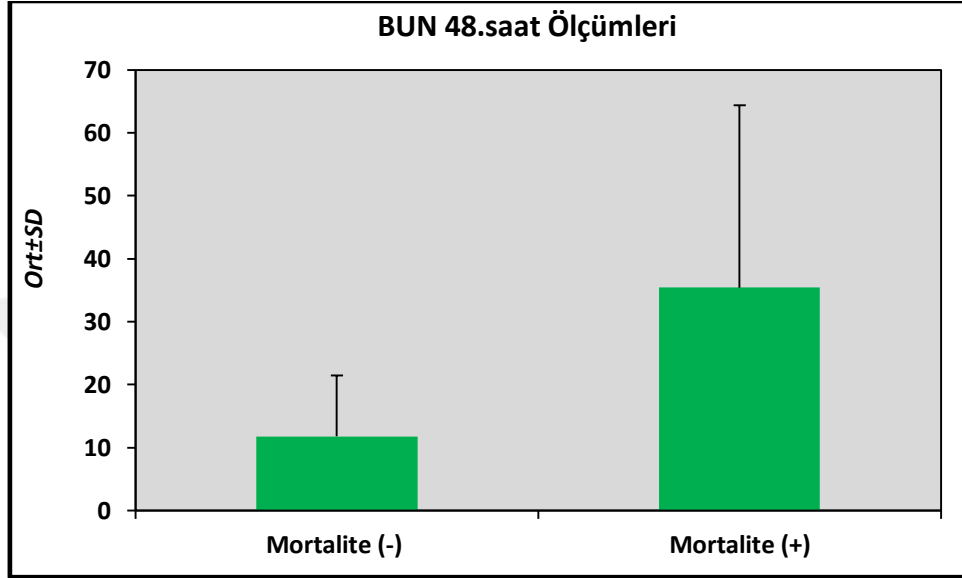
SD: Standart sapma

Min: Minimum Max: Maksimum

WBC, Glu, LDH ve AST ölçümleri mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortalite görülen olguların başvuru anındaki Htc ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden düşük olması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yaklaşmıştır ($p>0,05$). Htc 48.saat ölçümleri ise mortaliteye göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortalite görülen olguların başvuru anındaki BUN ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yaklaşmıştır ($p>0,05$). Mortalite görülen olguların BUN 48.saat ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).



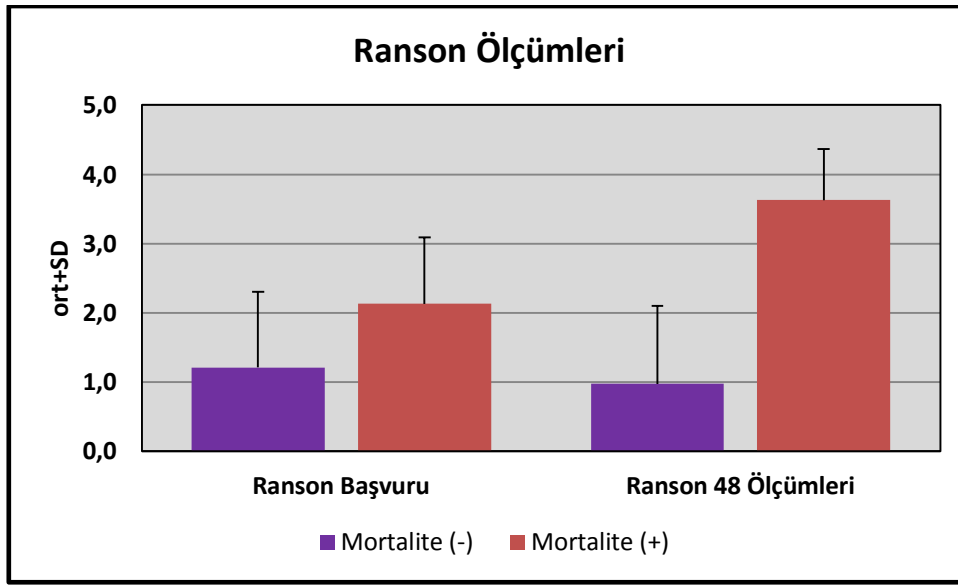
Şekil 26.Mortaliteye göre BUN48.saat ölçümleri

Tablo 16.Mortaliteye göre Ranson, bilirubin oranı, PLT farkı, NLR ve BTSS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Mortalite (-) (n=265)	Mortalite (+) (n=8)	^b p
Ranson başvuru	<i>Ort±SD</i>	1,21±1,09	2,13±1,13	0,027*
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	0-4 (1)	1-4 (2)	
Ranson 48.saat	<i>Ort±SD</i>	0,97±0,96	3,63±0,74	0,001**
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	0-4 (1)	3-5 (3,5)	
Bilirubin oranı	<i>Ort±SD</i>	2,29±1,87	1,63±0,61	0,106
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	1,04-19,75 (1,76)	1,01-2,9 (1,53)	
PLT farkı	<i>Ort±SD</i>	37689,77±49268,85	53500±107489,53	0,638
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	-94000-205000 (37000)	-121000-256000 (34000)	
NLR	<i>Ort±SD</i>	9,82±8,93	12,25±7,38	0,149
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	0,33-48 (6,92)	3,5-23,25 (11,22)	

BTSS	<i>Ort±SD</i>	1,71±1,78	1,57±1,72	0,843
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	0-10 (1)	0-4 (1)	
	<i>^{ib}MannWhitney U Test</i>	** <i>p</i> <0,01	* <i>p</i> <0,05	
	<i>Ort: ortalama;</i>	<i>SD: Standart sapma</i>	<i>Min: Minimum</i>	<i>Max: Maksimum</i>

Mortalite görülen olguların Ranson başvuru ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
Mortalite görülen olguların Ranson 48.saat ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).



Şekil 27.Mortaliteye göre Ranson ölçümleri

Total/Direkt bilirubin oranı, PLT farkı, NLR ve bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (BTSS) ölçümleri mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 17.Mortaliteye göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

		Mortalite (-) (n=265)	Mortalite (+) (n=8)	^b <i>p</i>
Ca⁺² 48.saat	<i>Ort±SD</i>	8,43±0,8	6,93±1,93	0,003**
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	5,55-11,8 (8,4)	3,26-9,4 (7,5)	
PaO₂	<i>Ort±SD</i>	64,39±11,25	56,67±12,86	0,149
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	40-89 (64,5)	40-75 (56)	
Baz açığı	<i>Ort±SD</i>	0,46±4,95	3,2±9,37	0,593
	<i>Min-Max</i>			
	<i>(Medyan)</i>	-13,6-13,9 (1,2)	-6,6-14 (3,65)	

Lipaz	<i>Ort±SD</i>	3743,05±2278,47	2623,5±1399,07	0,183
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	1006-10036 (2956)	1059-4972 (2364)	
Amilaz	<i>Ort±SD</i>	1231,82±905,8	1122,88±1297,5	0,386
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	12-4704 (1060)	194-4053 (665,5)	
Cre	<i>Ort±SD</i>	0,98±0,99	1,48±1,63	0,533
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,23-10,5 (0,79)	0,56-5,4 (0,79)	
ALT	<i>Ort±SD</i>	233,07±217	330,25±517,72	0,601
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	9-1503 (170)	30-1521 (106,5)	
ALP	<i>Ort±SD</i>	184,5±147,81	312,38±367,03	0,681
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	18-1198 (142,5)	60-1109 (150,5)	
Total Bilirubin	<i>Ort±SD</i>	2,44±3,14	6,82±9,35	0,884
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,2-33,8 (1,6)	0,3-22,51 (1,25)	
Direkt Bilirubin	<i>Ort±SD</i>	1,5±2,05	5,05±6,77	0,502
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,07-23,6 (0,8)	0,2-17,3 (1)	
GGT	<i>Ort±SD</i>	299,48±329,01	250,63±215,34	0,833
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	3-2480 (211)	13-674 (286)	
Neu%	<i>Ort±SD</i>	78,73±11,54	82,75±9,24	0,304
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	2-96 (81)	68-93 (86)	
Lynf%	<i>Ort±SD</i>	13,89±8,92	9,38±5,71	0,143
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	2-47 (12)	4-20 (7,5)	
CRP	<i>Ort±SD</i>	57,31±79,09	158,67±162,22	0,011*
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	2,92-425,39 (18,1)	22,80-456 (100)	

^bMannWhitney U Test

** $p < 0,01$

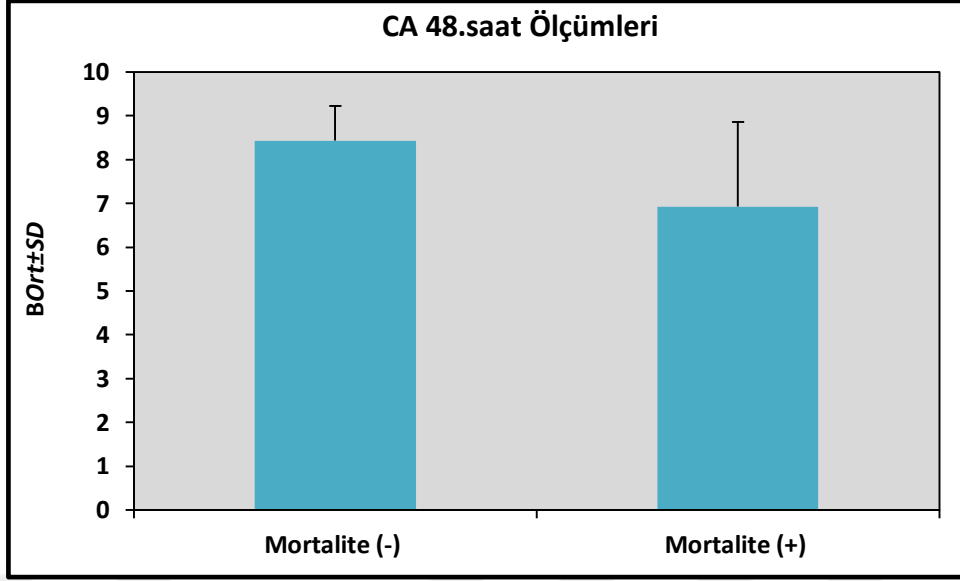
* $p < 0,05$

Ort: ortalama;

SD: Standart sapma

Min: Minimum Max: Maksimum

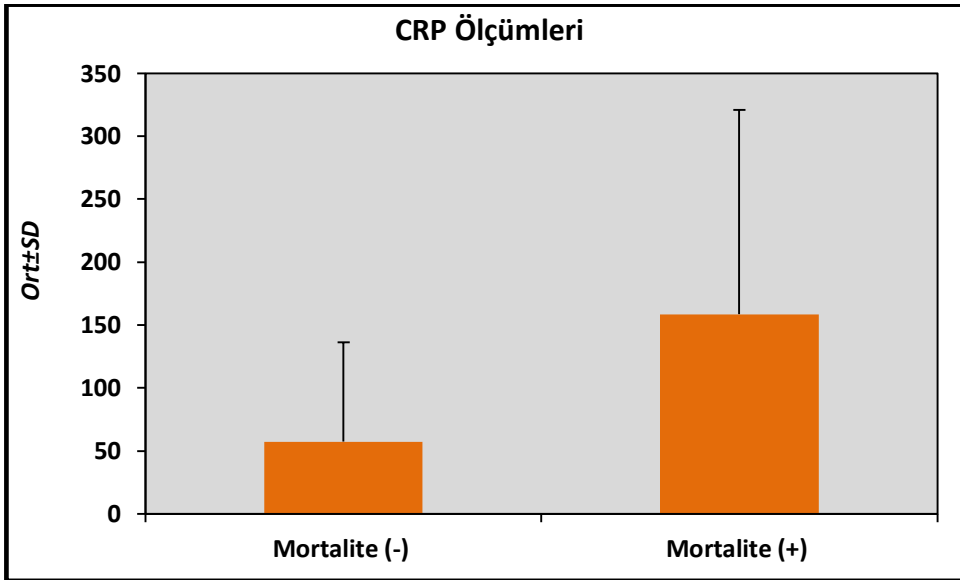
Mortalite görülen olguların Ca^{+2} 48.saat ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).



Şekil 28.Mortalite varlığına göre Ca+2 48 ölçümleri

PaO₂, baz açığı, lipaz, amilaz, Cre, ALT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, Neu%, GGT, Lynf% ve BTSS ölçümleri mortalite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Mortalite görülen olguların CRP ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 29.Mortalite varlığına göre CRP ölçümleri

4.2.Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon

Analizi

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden univaryant değerlendirmelerde anlamlı olduğu gözlenen yaş, HT, semptom ile başvuru arası geçen süre, pankreatektomi, yatış süresi uzunluğu, Ranson 48.saat ve CRP etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 18.Sınıflandırma Tablosu

		Tahmin Edilen		
		Mortalite		Doğruluk Yüzdesi
		Yok	Var	
Gözlenen	Mortalite yok	224	2	99,1
	Mortalite var	3	4	57,1
	Genel Yüzde			97,9

Kestirim değeri (Cutvalue) 0,100 olarak alınmıştır.

Modelin genel açıklayıcılık katsayısının %97,9 olduğu, duyarlılığının %57,1 ve özgüllüğünün %99,1 olduğu gözlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 19.Multivariate Lojistik regresyon analizi sonuçları

	P	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Yaş	0,048*	1,120	1,000	1,255
Semptom-başvuru süresi	0,028*	1,440	1,040	1,994
Ranson48.saat	0,001**	10,780	2,635	44,09

- a. Variable(s) entered on step 1: Yaş, HT, Semptom ile başvuru arası geçen süre, Pankreatektomi, yatış.gun>8, Ranson48, CRP.

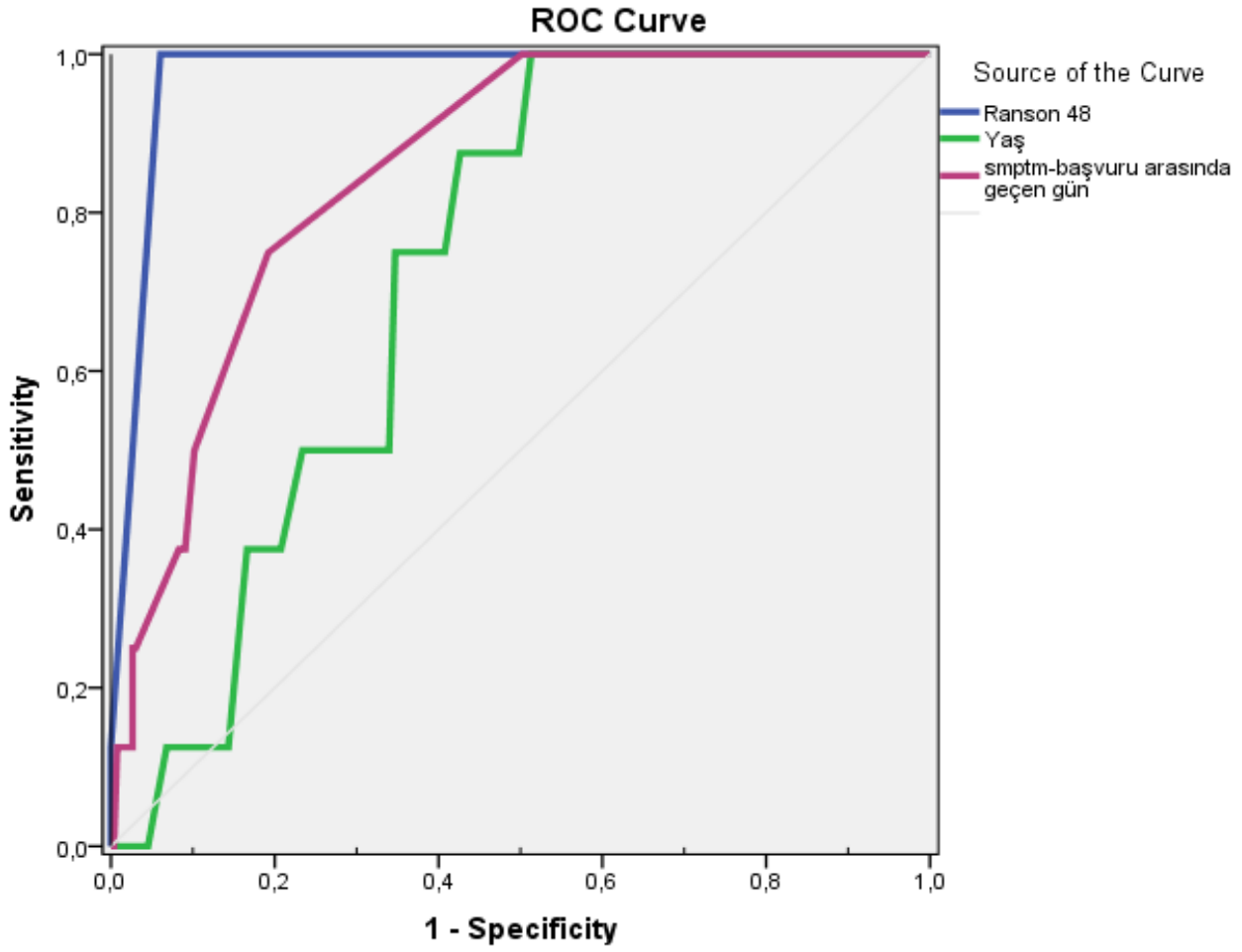
Mortalite üzerine etki edebileceği düşünülen değişkenler Backward (Conditional) Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde modelin anlamlı

olduğu bulunmuştur ($p<0,01$). Mortalite üzerine yaş, semptom ile başvuru arası geçen süre, Ranson 48.saat etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; $p:0,048$; $p:0,028$; $p:0,001$). Analize alınan diğer değişkenlerin ise univariate değerlendirmelerde anlamlı olmalarına rağmen modelde anlamsız hale geldikleri gözlenmiştir ($p>0,05$). Yaş ilerledikçe artacak şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir, yaştaki bir birimlik artışın mortalite üzerinde riski ODDS 1,120 (%95 CI: 1,02-1,25); semptom ile başvuru arası geçen sürenin ODDS değeri 1,440 (%95 CI: 1,040-1,994); Ranson 48.saat ölçümlerinin ODDS ise 10,780 (%95 CI:2,635-44,094) olarak saptanmıştır.

Tablo 20.Mortalite üzerine etkili faktörlerin Area Under Curve Analizi

	Area Under theCurve				
	Area	Std. Error(a)	P	95% ConfidenceInterval	
				Upper	Lower
Ranson 48.saat	0,973	0,010	0,000	0,953	0,994
Yaş	0,725	0,055	0,030	0,618	0,833
Semptom- başvuru arası süre	0,853	0,050	0,001	0,756	0,951

Mortaliteyi tahmin etmek için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alanlar Ranson 48.saat ölçümleri ise %97,3 standart hatası %10 olarak saptanırken; yaş için bu oran %72,5 standart hata %5,5; semptom ile başvuru arası geçen süre için ise %85,3, standart hata %5 olarak saptanmıştır. En iyi Ranson 48.saat ölçümleri, daha sonra semptom ile başvuru arası geçen süre daha sonra ise yaş mortaliteyi tahmin edebilmektedir.



Şekil 30.Mortalite üzerine etkili faktörlerin ROC curve dağılımı

4.3.Morbiditeye İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 21.Morbiditeye Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

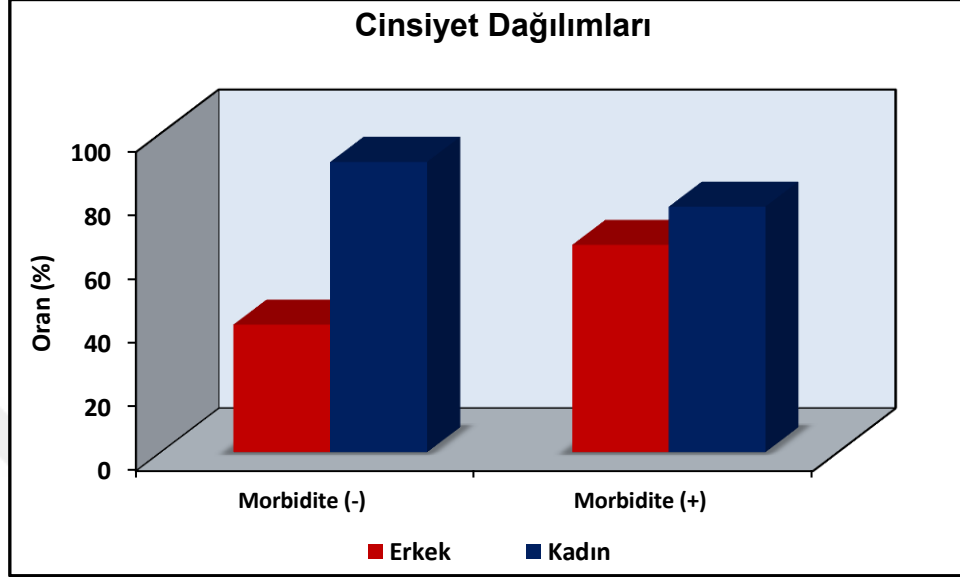
		Morbidite (-)	Morbidite(+)	^b p
		(n=131)	(n=142)	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	40 (30,5)	65 (45,8)	^a 0,010*
	<i>Kadın</i>	91 (69,5)	77 (54,2)	
Yaş (yıl)	<i>Ort±SD</i>	58,15±18,52	55,82±19,83	^b 0,320
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	21-96 (59)	18-98 (54)	
Geliş şekli	<i>Acil</i>	80 (61,1)	87 (61,3)	^a 0,973
	<i>Normal</i>	51 (38,9)	55 (38,7)	

^aPearson Ki Kare Test

^bStudent t Test

*p<0,05

Cinsiyet dağılımları morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Morbidite olan olguların kadın olma oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 31. Morbiditeye göre cinsiyet dağılımları

Yaş dağılımları ve hastaneye geliş şekilleri morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 22. Morbiditeye Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Morbidite(-)	Morbidite(+)	P
		(n=131)	(n=142)	
Semptom ile başvuru	<i>Ort±SD</i>	2,01±1,92	2,62±2,99	^c 0,067
arasında geçen gün	<i>Min-Max</i> <i>(Medyan)</i>	1-14 (1)	1-20 (2)	
Antibiyotik ilaç kullanımı	<i>Yok</i>	37 (28,2)	13 (9,2)	^d 0,001**
	<i>Var</i>	94 (71,8)	129 (90,8)	
Kolesistektomi	<i>Hayır</i>	83 (63,4)	85 (59,9)	^d 0,297
	<i>Evet</i>	27 (20,6)	24 (16,9)	
	<i>Opere</i>	21 (16,0)	33 (23,2)	
Diyabet	<i>Yok</i>	112 (85,5)	110 (77,5)	^d 0,122
	<i>Var</i>	19 (14,5)	32 (22,5)	
Hipertansiyon	<i>Yok</i>	98 (74,8)	98 (69,0)	^a 0,288
	<i>Var</i>	33 (25,2)	44 (31,0)	

Diğer hastalık	<i>Yok</i>	100 (76,3)	94 (66,2)	^a0,065
	<i>Var</i>	31 (23,7)	48 (33,8)	
Kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık	<i>Yok</i>	75 (57,3)	64 (45,1)	^a0,044*
	<i>Var</i>	56 (42,7)	78 (54,9)	

^aPearson Ki Kare Test

^cMann Whitney U Test

^dYates'

Continuity Correction

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

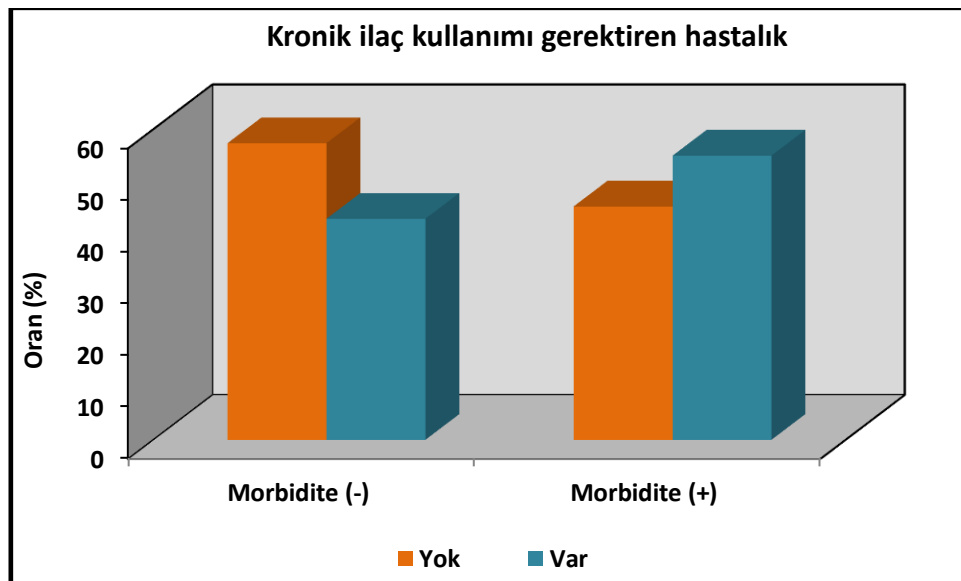
Morbidite görülen olguların semptom ile başvuru arasında geçen günlerinin fazla olması dikkat çekici olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kolesistektomi, diyabet ve hipertansiyon görülme oranları morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Antibiyotik tedavisi başlanması morbidite saptanan grupta anlamlı düzeyde yüksek oranda bulunmuştur ($p < 0,01$).

Diğer hastalıkların görülme oranları yüksek olması dikkat çekici olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık oranları morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). Morbidite görülen olgularda kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 32. Morbiditeye göre kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık varlığı

Tablo 23.Morbiditeye Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi
Morbidite(+) (n=142)

Yoğun bakımda yatış	<i>Yok</i>	78 (54,9)
	<i>Var</i>	64 (45,1)
Hastanede yatış süresi	<i><8 gün</i>	46 (32,4)
	<i>≥8 gün</i>	96 (67,6)
Komplikasyon	<i>Yok</i>	112 (78,9)
	<i>Var</i>	30 (21,1)
Pankreatektomi	<i>Yok</i>	136 (95,8)
	<i>Var</i>	6 (4,2)
Antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi	<i>Hayır</i>	114 (80,3)
	<i>Evet</i>	28 (19,7)
ERCP	<i>Yok</i>	100 (70,4)
	<i>Var</i>	42 (29,6)

Morbidite saptanan olguların %45,1'inde yoğun bakıma yatış saptanmıştır; hastanede yatışı 8 gün ve üzerinde olan % 67,6 olgu vardır; komplikasyon saptanan %21,1 olgu; pankreatektomi görülen %4,2 olgu; antibiyotik tedavisinin değiştirildiği % 19,7 olgu ve ERCP yapılan %29,6 olgu vardır.

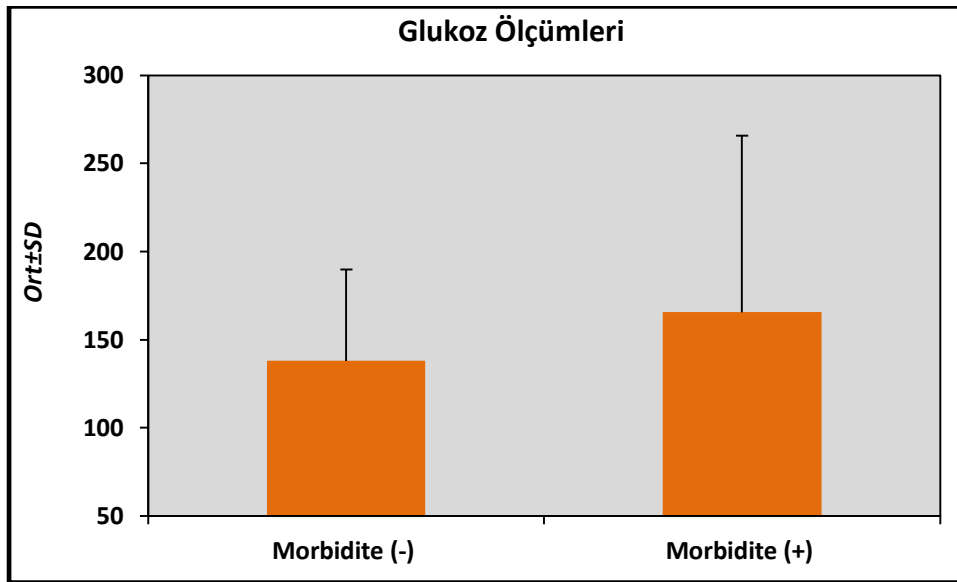
Tablo 24.Morbiditeye göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

		Morbidite (-)	Morbidite(+)	
		(n=131)	(n=142)	^cp
WBC	<i>Ort±SD</i>	10962,96±3767,08	12257,68±4766,92	0,063
	<i>Min-Max</i>	1558-23600 (10920)	4540-30650 (11295)	
	<i>(Medyan)</i>			
Glu	<i>Ort±SD</i>	138,02±51,88	165,65±100,1	0,033*
	<i>Min-Max</i>	67-396 (122)	40-737 (136)	
	<i>(Medyan)</i>			
LDH	<i>Ort±SD</i>	352,32±202,17	370,33±535,69	0,200
	<i>Min-Max</i>	103-1255 (287)	106-4738(270)	
	<i>(Medyan)</i>			
AST	<i>Ort±SD</i>	316,91±278,14	236,11±426,13	0,889
	<i>Min-Max</i>	15-1323 (243)	8-3226 (135)	

	(Medyan)			
Htc	<i>Ort±SD</i>	39,44±5,04	39,34±5,83	0,975
Başvuru	<i>Min-Max</i>	23-53 (39)	19-53 (39,5)	
	(Medyan)			
Htc	<i>Ort±SD</i>	36,01±4,96	35,85±5,49	0,185
48.saat	<i>Min-Max</i>	24-49 (35)	24-50 (36)	
	(Medyan)			
BUN	<i>Ort±SD</i>	15,77±11,35	17,57±12,41	0,010*
Başvuru	<i>Min-Max</i>	3-113 (13)	3-84 (14)	
	(Medyan)			
BUN	<i>Ort±SD</i>	10,56±7,58	14,27±13,65	0,003**
48.saat	<i>Min-Max</i>	2-63 (9)	2-95 (10)	
	(Medyan)			
	^c <i>Mann Whitney U Test</i>	**p<0,01	*p<0,05	

Morbidite görülen olguların WBC ölçümlerinin yüksek olması dikkat çekici olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Morbidite görülen olguların glukoz ölçümlerinin, morbidite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

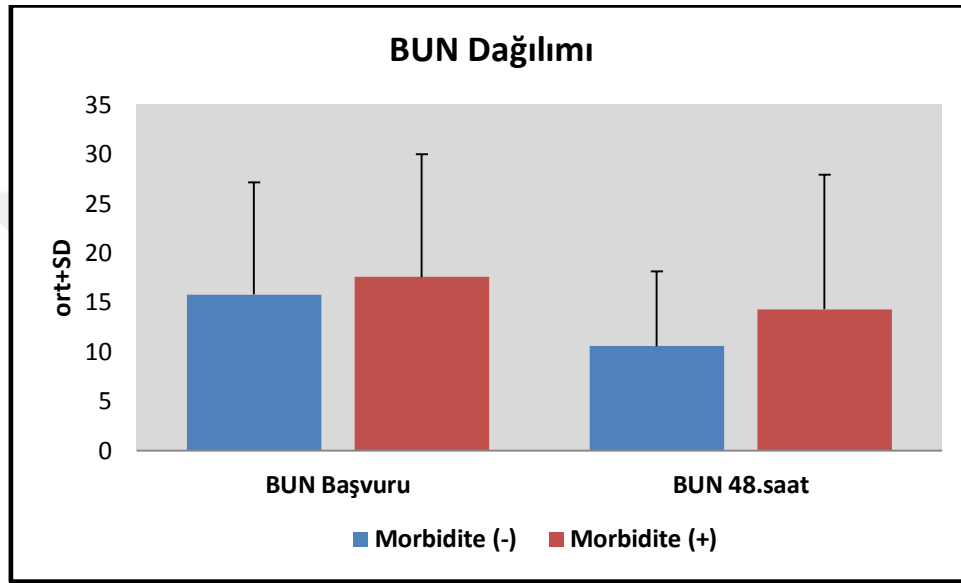


Şekil 33.Morbiditeye Göre Glukoz Ölçümleri

LDH ve AST ölçümleri de morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Başvuru anı ve 48.saat hematokrit

düzeyleri de morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Morbidite görülen olguların başvuru anındaki BUN ölçümlerinin, morbidite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$); 48.saat BUN ölçümleri de yine morbidite saptananlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).



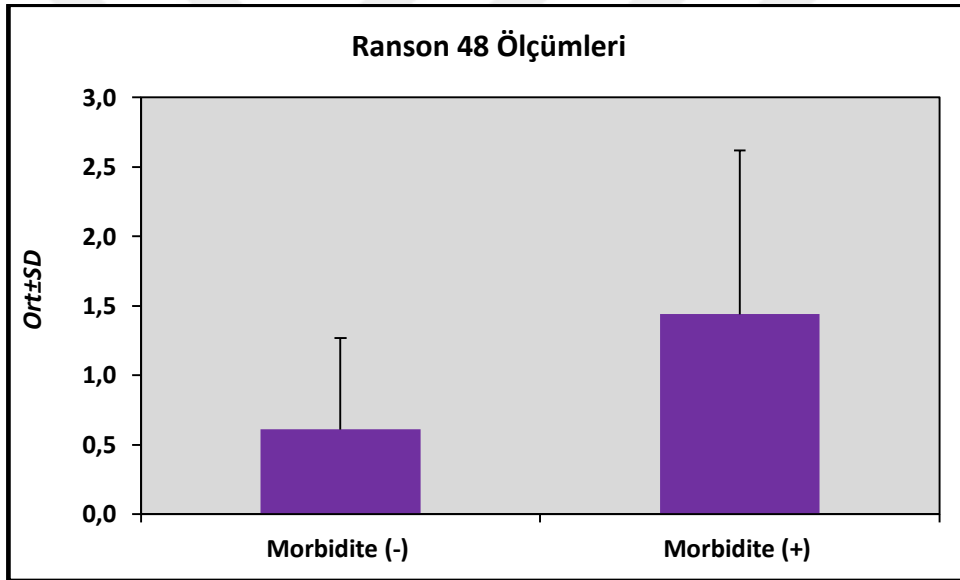
Şekil 34.Morbiditeye göre BUN başvuru ölçümleri

Tablo 25.Morbiditeye göre Ranson, bilirubin oranı, PLT farkı, NLR ve BTSS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Morbidite(-) (n=131)	Morbidite(+) (n=142)	^b p
Ranson Başvuru	Ort±SD	1,31±1,08	1,17±1,12	0,196
	Min-Max (Medyan)	0-4 (1)	0-4 (1)	
Ranson 48.saat	Ort±SD	0,61±0,66	1,44±1,18	0,001**
	Min-Max (Medyan)	0-2 (1)	0-5 (1)	
Bilirubin oranı	Ort±SD	2,03±0,95	2,49±2,37	0,119
	Min-Max (Medyan)	1,09-5,88 (1,6)	1,01-19,75 (1,9)	
PLT farkı	Ort±SD	34700,76±40156,22	41363,83±60272,44	0,602
	Min-Max (Medyan)	-67000-150000(34000)	-121000-256000(39000)	

NLR	<i>Ort±SD</i>	9,22±8,96	10,51±8,81	0,050*
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,96-47,5 (5,7)	0,33-48 (8,4)	
BTSS	<i>Ort±SD</i>	1,40±1,59	1,87±1,86	0,099
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0-6 (1)	0-10 (2)	
^{ib} <i>MannWhitney U Test</i>		**p<0,01	*p<0,05	
<i>Ort: ortalama;</i>		<i>SD: Standart sapma</i>	<i>Min: Minimum</i>	<i>Max: Maksimum</i>

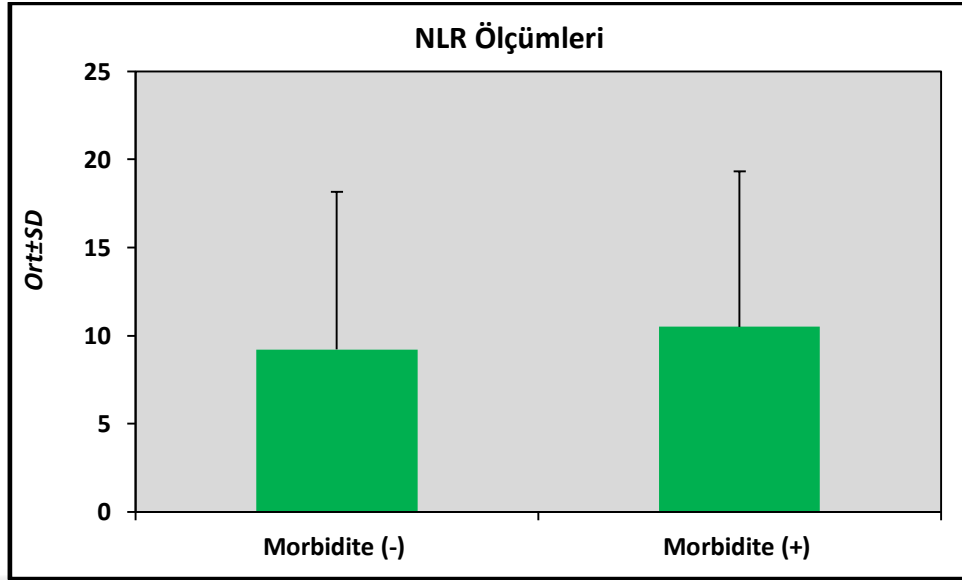
Başvuru anındaki Ranson skoru; istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); Morbidite görülen olguların 48.saat Ranson ölçümleri morbidite görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).



Şekil 35.Morbiditeye göre Ranson 48.saat ölçümleri

Bilirubin oranı, platelet farkı ve BTSS ölçümleri morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Morbidite görülen olguların NLR ölçümlerinin, morbidite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).



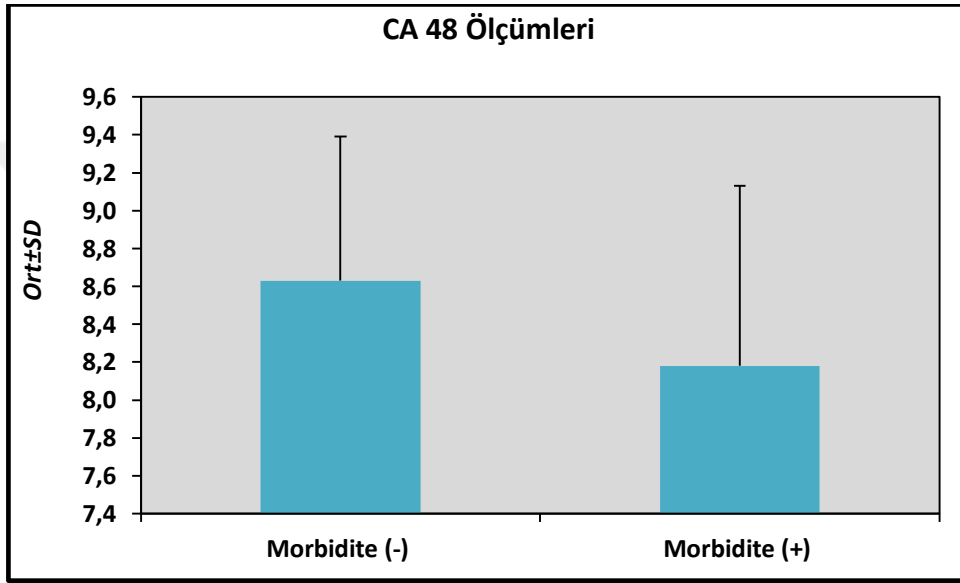
Şekil 36.Morbiditeye göre NLR ölçümleri

Tablo 26.Mortaliteye göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

		Morbidite(-) (n=131)	Morbidite(+) (n=142)	^b p
Ca⁺²	Ort±SD	8,63±0,76	8,18±0,95	0,001**
48.saat	Min-Max (Medyan)	7,1-11,8 (8,5)	3,26-11 (8,2)	
PaO₂	Ort±SD	65,57±10,01	63,22±11,96	0,310
	Min-Max (Medyan)	41-83 (68)	40-89 (64)	
Baz açığı	Ort±SD	1,45±2,62	0,35±6,02	0,336
	Min /Max(Medyan)	-3,4 / 7,6 (1,5)	-13,6 / 14 (1,2)	
Lipaz	Ort±SD	3939,96±2328,73	3498,31±2189,1	0,096
	Min-Max (Medyan)	1006-9026 (3074)	1008-10036 (2714,5)	
Amilaz	Ort±SD	1272,01±873,24	1188,6±956,04	0,206
	Min-Max (Medyan)	51-4502 (1119)	12-4704 (978,5)	
Cre	Ort±SD	0,89±0,7	1,08±1,23	0,587
	Min-Max (Medyan)	0,23-8,1 (0,75)	0,36-10,5 (0,8)	
ALT	Ort±SD	280,74±236,53	194,57±216,39	0,001**
	Min-Max (Medyan)	18-1503 (232)	9-1521 (142,5)	
ALP	Ort±SD	189,69±156,11	186,94±161,41	0,356
	Min-Max (Medyan)	18-1198 (150)	31-1109 (134)	

GGT	<i>Ort±SD</i>	342,94±381,56	256,64±259,38	0,046*
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	3-2480 (241)	3-1676 (195,5)	
CRP	<i>Ort±SD</i>	44,46±76,32	72,75±87,75	0,001**
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	2,92-425,39 (11)	3,27-456 (33)	
^b <i>MannWhitney U Test</i>		** <i>p</i> <0,01	* <i>p</i> <0,05	

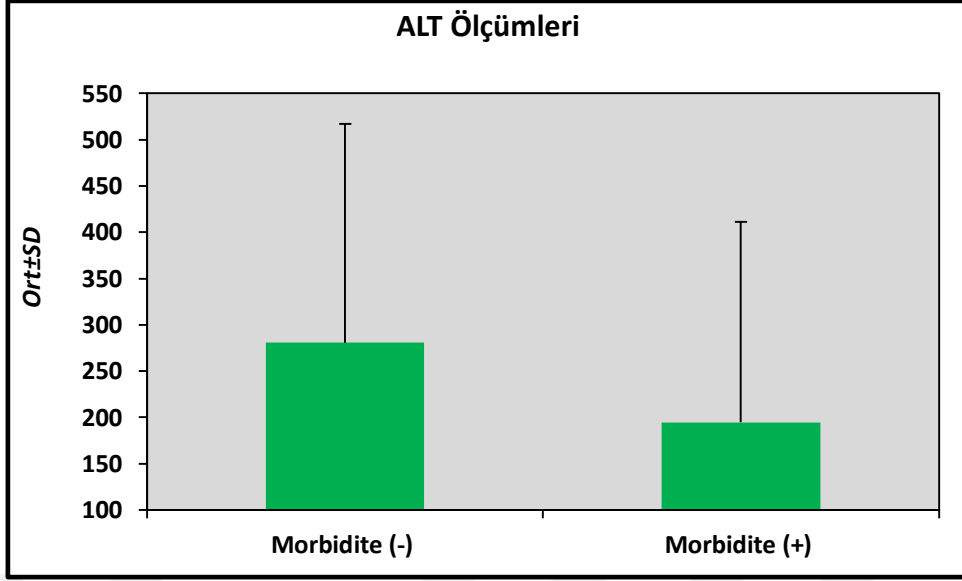
Morbidite görülen olguların Ca⁺² 48 ölçümlerinin, morbidite görülmeyen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).



Şekil 37.Morbidite varlığına göre Ca+2 48 ölçümleri

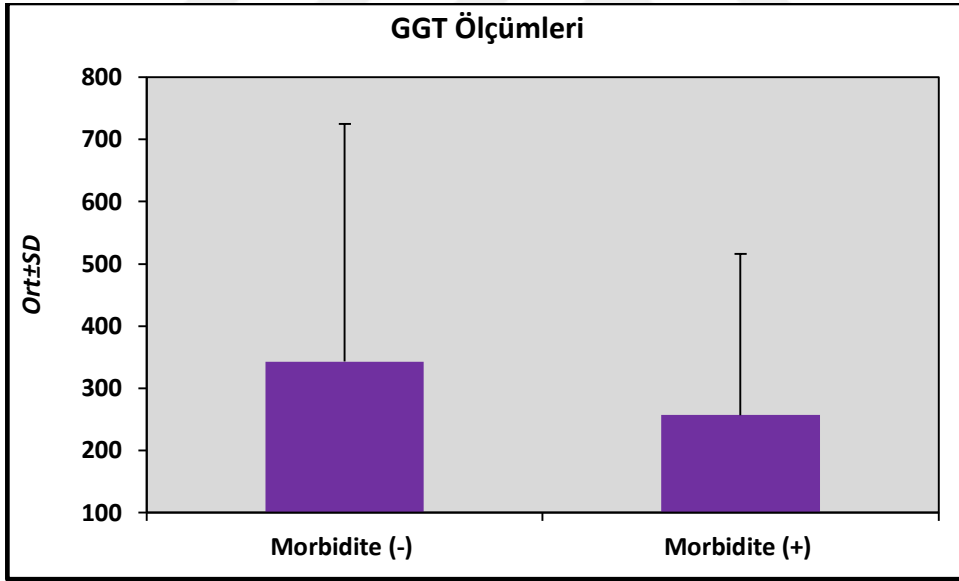
PaO₂, Baz açığı, lipaz, amilaz, Cre ve ALP ölçümleri morbidite varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Morbidite görülen olguların ALT ölçümlerinin, morbidite görülmeyenlerden olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).



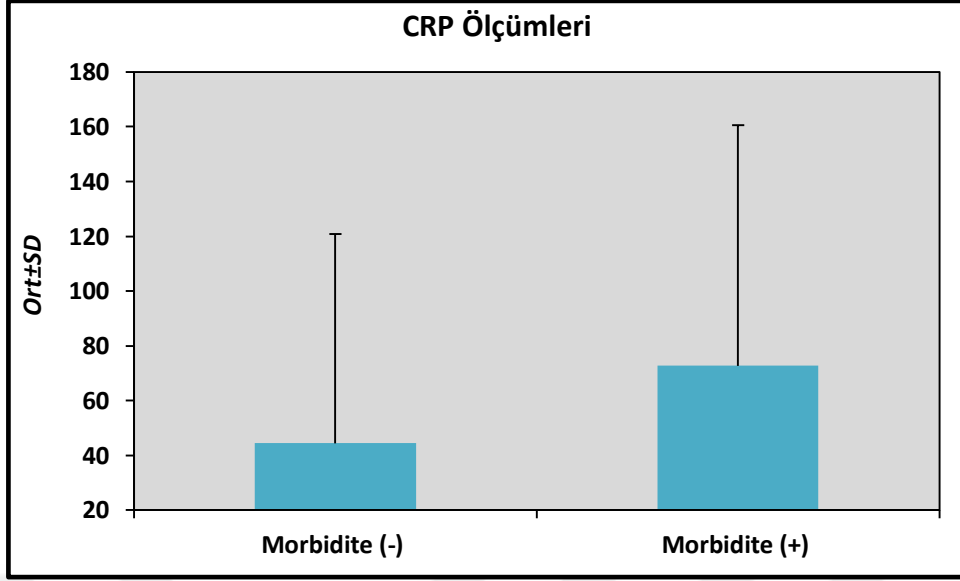
Şekil 38.Morbidite varlığına göre ALT ölçümleri

Morbidite görülen olguların GGT ölçümlerinin, morbidite görülmeyen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 39.Morbidite varlığına göre GGT ölçümleri

Morbidite görülen olguların CRP ölçümlerinin, mortalite görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).



Şekil 40.Morbidite varlığına göre CRP ölçümleri

4.4.Morbiditeye Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon

Analizi

Morbiditeye üzerine etki eden risk faktörlerinden univaryant değerlendirmelerde anlamlı olduğu gözlenen cinsiyet, glukoz, BUN 48.saat, WBC, Ranson 48.saat, NLR, Ca^{+2} 48.saat, ALT, AST, GGT ve CRP etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 27.Sınıflandırma Tablosu

		Tahmin Edilen		
		Morbidite		Doğruluk Yüzdesi
		Yok	Var	
Gözlenen	Morbidite yok	53	39	57,9
	Morbidite var	28	101	78,3
	Genel Yüzde			69,7

Kestirim değeri (Cutvalue) 0,100 olarak alınmıştır.

Modelin genel açıklayıcılık katsayısının %69,7 olduğu, duyarlılığının %78,3 ve özgülüğünün %99,157,9 olduğu gözlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 28.Multivariate Lojistik regresyon analizi sonuçları

	P	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Cinsiyet (E)	0,043*	1,796	1,070	3,326
tep 5 ^a Ranson48.saat	0,001**	2,590	1,808	3,711
ALT	0,016*	0,998	0,997	1,000

a. Variable(s): Cinsiyet, Kronik ilaç kullanımı gerektiren hastalık sayısı.glu, DM, BUN48, WBC, Ranson48, NLR, Ca⁺² 48, ALT, GGT, CRP._a

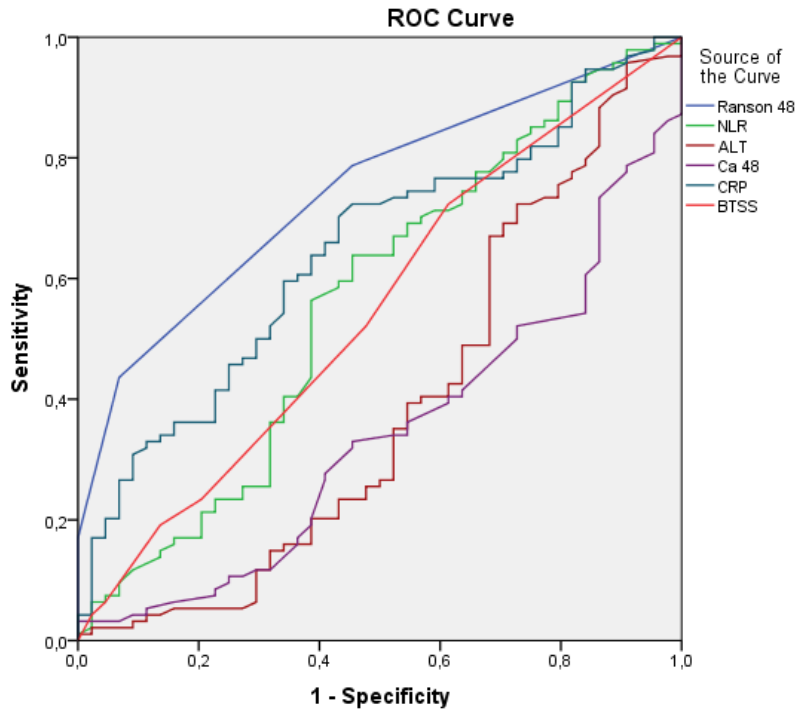
Morbidite üzerine etki edebileceği düşünülen değişkenler Backward (Conditional) Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde modelin anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,01). Morbidite üzerine cinsiyet, Ranson 48.saat skoru ve ALT etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (sırasıyla; p:0,043; p:0,001; p:0,016). Analize alınan diğer değişkenlerin ise univariate değerlendirmelerde anlamlı olmalarına rağmen modelde anlamsız hale geldikleri gözlenmiştir (p>0,05). Erkek cinsiyetin morbidite riski için elde edilen ODDS değeri 1,796 (%95 CI:1,070-3,326); Ranson 48.saat ölçümlerinin ODDS ise 2,590 (%95 CI:1,808-3,711) olarak saptanmış ve ALT deki bir birim artışın ise morbidite riskini 0,998 (%95 CI:0,998-1,000) kat arttırıcı etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 29.Morbidite üzerine etkili faktörlerin Area Under Curve Analizi

Area Under the Curve					
	Area	Std. Error(a)	P	95% ConfidenceInterval	
				Upper	Lower
Ranson 48.saat	0,744	0,042	0,000	0,662	0,827
NLR	0,564	0,055	0,227	0,457	0,671

ALT	0,387	0,055	0,032	0,278	0,495
Ca 48.saat	0,342	0,048	0,003	0,247	0,437
CRP	0,644	0,049	0,006	0,549	0,740
BTSS	0,549	0,053	0,358	0,444	0,653

Morbiditeyi tahmin etmek için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alanlar Ranson 48.saat ölçümleri ise %74,4 standart hatası %4,2 olarak saptanırken; NLR için bu oran %56,4 standart hata %5,5; CRP için oran %64,4 standart hata %4,9; BTSS için %54,9 standart hatası %5,3 olarak saptanmıştır. ALT ölçümleri ise % 85,3, standart hata %5 olarak saptanmıştır. En iyi Ranson 48.saat ölçümleri, daha sonra CRP; daha sonrada NLR morbiditeyi tahmin edebilmektedir.



Şekil 41.Morbidite üzerine etkili faktörlerin ROC curve dağılımı

4.5.İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken

tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher'sExact test kullanıldı. Mortalite ve morbidite üzerine etkili risk faktörlerinin Multivariate analizlerde ise BacwardStepwise Lojistik Regresyon analizi ve ROC curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, tipik üst abdominal ağrı ve yükselmiş pankreatik enzimlerle bulgu veren ve yaygın görülen pankreasla ilgili akut inflamatuvar bir süreçtir. Bütün pankreatitlerin %85 kadarı hafif, kendini sınırlayan ve iyi bir prognoza sahip olan interstisyel pankreatitle karakterize iken, vakaların %15 kadarında şiddetli form olan nekrotizan pankreatit gelişmektedir. Konservatif tedavi vakaların büyük bir kısmında hızlı bir iyileşme sağlarken, şiddetli form olarak değerlendirilen formda geniş pankreatik inflamasyon ve nekroz, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve multiorgan yetmezliği gelişmektedir(41,100,101). Bu az sayıdaki hasta grubu zor bir tedavi süreci, uzamış yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve pankreatik nekrozun sonucu olarak major cerrahi gerekliliği sergilemektedir. Son yıllarda görülen gelişmelerden dolayı mortalitede bir azalma olmasına rağmen halen bazı hasta grupları artmış riskle karşı karşıyadır(101). Bu çalışmada bu hasta gruplarının mortalite ve morbiditesini etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık. Genel anlamda baktığımızda, bütün diğer hastalıklarda olduğu gibi akut pankreatit sürecinde de yaşlı hastalar, ek hastalıklardan ve azalmış fonksiyonel organ rezervinden dolayı daha çok zorluk yaşayabilirler. İdyopatik hastaların ve obez hastaların da daha kötü prognoz sergiledikleri bilinmektedir. Cerrahi sonrası pankreatit te nadir olmakla beraber tehlike arz etmektedir. Pankreatit süreci ERCP ile komplikasyonu olarak görüldüğünde ise orta şiddette seyretmesine rağmen nadir de olsa ölümler bildirilmiştir(101).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları şiddet yönünden değerlendirdiğimizde Ranson skorlamasına göre literatürle uyumlu olarak ilk başvuru anında

hastalarımızın %85,3'ünün hafif pankreatit, %14,7'sinin ise şiddetli pankreatit geçirdiğini görmekteyiz. 48.saate göre hesapladığımızda ise hastalarımızın %90,1'nin hafif pankreatitli, %8,9'nun ise şiddetli pankreatitli hasta grubunda olduğunu görmekteyiz.

Daha önce yaşlı hastaların akut pankreatit sürecini daha zor atlattığını belirtmiştik. Akut pankreatit en sık 4 ve 6. dekatlarda görülmektedir(102). Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması da literatürle uyumlu olarak 56 olarak görüldü. Mortalite gelişen 8 hastamızın yaş ortalaması 71 olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Mortalite görülmeyen hasta grubumuzun yaş ortalaması ise 56,5 olarak hesaplandı. Ancak morbidite açısından baktığımızda her iki grubun yaş ortalaması birbirine yakındı.

Şiddetli vakalardaki yüksek morbidite ve mortalite oranlarından dolayı, uygun triaj ve tedavi yönetimi için akut pankreatitin şiddetinin başlangıç aşamasında değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, ileri yaş daha kötü bir prognozu tahmin etmek için de önemli ve tanımlayıcı bir belirteçtir(41,43,70,100). Yapılan bir çalışmada, 35 yaş altı hastalar ve 75 yaş üstü hastalar karşılaştırıldığında, 2 hafta ve 91 gün içerisinde görülen ölüm oranları 75 yaş üstü hastalarda sırasıyla 15 ve 22 kat daha fazla görülmüştür(103). Çalışmamızda mortalite geliştiğini gördüğümüz hastaların yaşlarının literatürle uyumlu olarak ileri olduğunu görmekteyiz. Mortalite gelişen hastalarımızın 2'si ilk hafta içerisinde, 3'ü ikinci hafta içerisinde diğer 3 hastanın ise ikinci haftadan sonraki ilk bir ay içerisinde öldüğü görülmüştür. Dolayısıyla birçok hastalıkta olduğu gibi akut pankreatit geçiren ileri yaşlı hastaların da yüksek mortalite ve morbidite riski taşıdığını ve bu hasta grubuna daha dikkatli yaklaşmamız gerektiğini vurgulamak gerekir.

Etyolojik faktörler açısından değerlendirdiğimizde mortalite gelişen 8 hastamızdan 6'sının etyolojisinde safra taşı rol alırken, 1 kişide alkol alımı, 1 kişide de idyopatik etyoloji rol almaktaydı. Bu farkın etyolojide en çok safra taşının rol almasından kaynaklandığını söyleyebiliriz, çünkü etyolojide alkol alımı olan 4 hastamızdan 1'inde mortalite görülmüşken etyolojide safra taşı öyküsü bulunan 195 hastadan 6'sında mortalite görülmüştür. Bunun yanında etyolojide safra taşının rol aldığı hastalarda gerek ERCP ile gerekse kendiliğinden safra taşının oluşturduğu obstrüksiyon ortadan kalkacağından bu hastalar müdahale edilebilme açısından

başarı şansının yüksek olduğu bir hasta grubudur. Ancak bir yandan da invaziv bir işlem olması nedeniyle ERCP sonrası ölümler de bildirilmiştir(101). Erken dönemde tedavi yönetimi ve rekürrenslerin önlenmesi açısından da akut pankreatitin etyolojisinin aydınlatılması önemlidir. Akut pankreatit vakalarının %60-80'ninin etyolojisinde safra taşları ve uzun süre alkol kullanımı yer almasına rağmen etyolojik sebepler coğrafik bölgelere göre anlamlı derecede değişebilmektedir. Diğer etyolojik nedenler arasında ERCP, idiyosenkrazik ilaç reaksiyonları, hipertrigliseridemi, anatomik değişiklikler, genetik predizpozisyon ve diğer nadir sebepler sayılmaktadır(104). Bizim hastalarımızın etyolojisinde 195 (%71,4) hastada safra taşı, 49 (%17,9) hastada idiyopatik nedenler, 14 (%5,1) hastada hiperlipidemi, 6 (%2,2) hastada renal yetmezlik, 4 (%1,5) hastada antiepileptik ilaç kullanımı, 4 (%1,5) hastada alkol, 1 (%0,4) hastada hiperparatiroidi olarak saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak bizim hasta grubumuzda da en sık etyolojik faktörün safra taşları olduğunu görmekteyiz.

Akut pankreatit vakalarında hastaların pankreatik hasara cevabı değişken olup bunu tahmin edebilmek zordur. Cinsiyet faktörü açısından değerlendirdiğimizde, akut bilier pankreatitte cinsiyet faktörünün pankreatit şiddeti, tedavisi ve sonuçları üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada erkek cinsiyetin safra taşları ile ilgili hastalıklarda daha yüksek mortalite oranları ile ilgili olduğu görülmüştür(105). Bizim çalışmamızda mortalite gelişenlerde erkek ve kadın oranları eşitti. Morbidite açısından ele alındığında ise kadın hastalarda morbiditenin anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemledik. Bunun yanında mortalite gelişen ve etyolojisinde safra taşı saptadığımız 6 hastamızın 4'ü kadındı. Dolayısıyla cinsiyet faktörünün tek başına anlamlı olmadığını söyleyebiliriz. Ancak mortalite sayımızın az olması da böyle sonuçlar elde etmemizin sebebi olarak gösterilebilir.

Yaptığımız bu çalışmada değerlendirmeyi amaçladığımız bir diğer unsur ise hastaların semptom başladıktan ne kadar süre sonra hastaneye başvurmuş olduklarıydı. Hem mortalite hem de morbidite görülen hastalarımızın semptom başladıktan sonra diğer hasta gurplarına göre daha geç hastaneye başvurmuş olduklarını gözlemledik. İstatistiksel olarak bu fark mortalite gelişenlerde anlamlıyken, morbidite gelişenlerde anlamlı görülmedi, ancak tekrar söylemek gerekirse her iki grupta da süre diğer hasta gurplarına göre daha uzundu. Bunun

sebebinin ise gecikmiş tanı ve tedavi nedeniyle, organ fonksiyonlarının bozulması olduğunu söyleyebiliriz. De Beaux ve ark. tarafından yapılan çalışmada periferden akut pankreatit tanısı ile sevk edilen hastalardan, 1 haftadan önce ve 1 haftadan sonra sevk edilmiş hasta grupları arasında anlamlı düzeyde ölüm oranlarının farklı olduğu görülmüştür. Bu durumun da gecikmiş tanıdan kaynaklandığını belirtmişlerdir(101). Bundan dolayı hastalara semptom başlama zamanını sorgulamak, teşhis için gerekli olan laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerini hızlandırarak tedavideki gecikmenin daha fazla uzatılmaması gerektiğini vurgulamakta fayda vardır.

Akut pankreatit süreci üzerinde etkili olduğunu düşündüğümüz bir diğer unsur da eşlik eden sürekli ilaç kullanımının gerekli veya gereksiz olduğu ek hastalıklardır. Mortalite gelişen 8 hastamızın 7'sinde kronik ilaç kullanımının gerekli olduğu ek hastalıklar mevcutken, 1 hastamızda hiçbir ek hastalık yoktu. 4 hastada hipertansiyon, 2 hastada diyabetes mellitus ve 1 hastada herikisi mevcuttu. Ayrıca 6 hastada bu iki hastalık dışında da başka ek hastalıklar varken, iki hastada farklı bir diğer hastalık yoktu. Morbidite açısından ise ayrı ayrı olarak hesapladığımızda DM, HT, diğer hastalıklar morbidite görülenlerde oransal olarak daha azdı. Ancak topluca değerlendirdiğimizde kronik ilaç kullanımını gerektiren hastalık sayısı morbidite görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Shen ve ark. yaptıkları bir çalışmada diyabetin hem hafif hem de şiddetli pankreatit riskinde artışla ilişkili olduğu ve ayrıca bu ilişkinin bayan hastalarda ve genç hastalarda daha güçlü olduğu sonucuna varmışlardır(106). Benzer şekilde, Yang ve ark. tarafından yapılan Tip 2 Diyabet ve artmış akut pankreatit riski adlı bir metaanalizde Tip 2 Diyabetin güçlü bir şekilde artmış pankreatit riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır(107). Ayrıca, yapılan başka bir literatür taraması ve metaanalizde ise akut pankreatitli hastalarda taburcu olduktan sonra prediyabet ve/veya DM geliştiği ve 5 yıllık süreçte DM gelişme riskinin iki kat artmış olduğu sonucuna varılmıştır(108). Kardiyovasküler etkiler konusunda, Sökmen ve ark. yaptıkları çalışmada akut pankreatitli hastalarda en yaygın görülen EKG değişikliğinin lateral erken repolarizasyon olduğunu, bunda ani ölüm riskini arttırdığını tesbit etmişlerdir(109).

Akut pankreatitte akciğer komplikasyonları ile ilgili yapılan bir çalışmada, başlangıç aşamasında hipoksemi varlığının hastalık sürecinde kardiyak ve renal

yetmezliğin oluşmasıyla ilişkili olduğunu ve kötü prognozun da bir işareti olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca başvuru esnasında plevral effüzyon varlığının, respiratuar yetmezlik ve mortalite ile korele olduğunu bulmuşlardır. Diğer yandan da akut pankreatit sürecinde gelişen respiratuar komplikasyonlardan konsolidasyon ve ARDS'nin respiratuar yetmezliğe yol açtığını, tek başına ARDS'nin ise mortaliteye yol açtığını bulmuşlardır(110). Akut pankreatit sürecinde komorbid hastalıkların süreci nasıl etkilediği ile ilgili Frey ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, kalp yetmezliği, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği ve kanser de dahil olmak üzere komorbid durumların erken ölümlerle ilişkili olduğu ve ileri yaş ve kronik komorbid hastalık sayısının akut pankreatitli hastalarda erken ölümlerin güçlü bir habercisi olduğu sonucuna varmışlardır(111).

Bütün akut pankreatitlerde yaklaşık mortalite oranı erken ve geç dönem olmak üzere %5 civarında olarak bildirilmektedir. Erken dönemdeki ölümler başvurudan sonraki 2 hafta içerisinde meydana gelen ölümleri kapsamakta olup genellikle multiorgan yetmezliğine dayandırılmakta iken, geç dönem ölümler başvurudan 2 hafta sonra meydana gelen ölümleri kapsamakta ve genellikle infekte nekrozun septik komplikasyonları ile ilişkilendirilmektedir(112–114). İnterstisyel pankreatitte, infekte pankreatitte ve steril pankreatitte organ yetmezliği prevalansı sırasıyla %10, %34-89 ve %45-73 olarak bildirilmektedir. Organ yetmezliğinin olmadığı vakalarda, bir tek organ yetmezliğinin olduğu vakalarda ve multiorgan yetmezliğinin olduğu vakalarda mortalite oranları ise sırasıyla %0, %3 ve %47 olarak bildirilmiştir(101,115–117). Pankreatik nekrozun değişik boyutlardaki şiddeti ve bunun ardışık komplikasyonları başvuru sürecinde ortaya çıkan mortalite veya organ yetmezliğine doğrudan katkı sağlamaktadır. Bundan dolayı, başlangıçta organ yetmezliğini ve pankreatik nekrozun komplikasyonlarını değerlendirmek için akut pankreatit şiddetini mümkün olan en kısa sürede hesaplamak, uygun yaklaşım ve risk değerlendirmesi için klinik uygulamada son derece önemlidir(100,116,117).

Başvuru anında SIRS varlığı, olmaması durumu ile karşılaştırıldığında şiddetli akut pankreatitli hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur(118). Sebatiyen SIRS, sebat eden veya bozulan multiorgan disfonksiyon sendromuna yol açmaktadır(119). Ayrıca sebat eden SIRS durumu olan hastaların, geçici SIRS durumu olan veya SIRS durumu hiç olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha

yüksek oranlarda organ yetmezliği ve pankreatik nekroz oranlarına ve daha fazla yoğun bakım ihtiyacına sahip oldukları görülmüştür(120). Şiddetli ve ileri inflamasyon sürecinin bir sonucu olan organ yetmezliği, akut pankreatitte özellikle ilk bir hafta içerisinde görülen mortalite ve lokal komplikasyonların iyi bir göstergesidir. Erken dönem organ yetmezliğinin varlığı, sebat eden veya daha da kötüleşen organ yetmezliğinin olması, düzelen ve geçici organ yetmezliği durumu ile karşılaştırıldığında daha düşük surveyans ve daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur(121). Bizim çalışmamızda da çeşitli hastalıklardan dolayı kronik ilaç kullanımını gerektiren hastalık olması durumunun ve ek hastalık varlığının mortalite ve morbidite gelişmesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olduğu gözlenmiştir. Komorbid durumların hastalık süreci üzerindeki doğrudan etkilerinin yanında, bu durumun sebebi başlangıç aşamasında oral alımın durdurulmasından dolayı ve bütün medikasyonların intravenöz formlarının olmaması veya hali hazırda mevcut olmamasından dolayı ve kullanılan ilaçların rutin saatlerinin aksaması veya atlanmasından dolayı, hastaların mevcut hastalıklarının tedavisindeki aksaklığa bağlı da olabilir. Dolayısıyla akut pankreatit tanısıyla yatırılan hastaların mevcut bütün hastalıklarının ve medikasyonlarının sorgulanması ve tedavileri için uygun formların en kısa zamanda temin edilip hastaların ek hastalıklarının göz önünde bulundurularak gerekli özenin gösterilmesi gerektiğini belirtmekte fayda vardır.

Akut pankreatit başladıktan sonra bu süreci etkileyecek belki de en önemli olay etkin tedavi yönetimidir. Uygun sıvı replasmanı, aldığı çıkardığı takibi, ek hastalıkların göz önünde bulundurulup uygun şekilde tedavilerinin yapılması, gerekirse nazogastrik dekompresyon sağlanması, erken dönemde enteral beslenmenin sağlanması, literatürde etkin olduğu saptanan ilaçların ve uygun antibiyotik tedaviye eklenmesi, gerektiğinde BT ile nekrozun takip edilmesi ve cerrahi gerektiğinde yapılması akut pankreatit mortalite ve morbiditesini etkileyebilecek önemli faktörlerdir. Literatürde akut pankreatit yönetiminde enteral nutrisyonun, rasyonel dar spektrumlu antibiyotik kullanımının ve yoğun bakım takibinin hastanede kalış süresini ve global mortaliteyi azalttığı yönünde bulgular mevcuttur(122).

Akut pankreatitli hastaların uygun ve etkin şekilde yönetimi için, başlangıç aşamasında hem tanı konulması, hem de etyolojinin saptanması, ayrıca hastalığın

şiddetinin değerlendirilmesi ve hastanın durumunun değerlendirilmesi mortalite ve morbiditeyi etkilemesi yönünden önemlidir. Tanı konulma aşamasında çoğunlukla ilk başvuru görüntüleme metodu US'dir. US ile %90 oranında safra taşları ve %80 oranında safra yolu taşları saptanabilir. US ayrıca klinik uygulamada en elverişli ve kolay ulaşılabilir bir görüntüleme metodudur. Bununla birlikte, US ile akut pankreatitte tüm pankreasın doğru bir şekilde değerlendirilmesi zor olup bazı sınırlamalar mevcuttur. Parankimal nekroz ve parankimal perfüzyon alanları arasındaki sınırı ve ödemi ayırt etmek US ile kesinlikle kısıtlıdır. Ayrıca akut pankreatitte US ile değerlendirmeyi kısıtlayan bir dinamik ileus durumu da mevcut olabilir(19,43). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 3 tanesi hariç tamamına başvuru anında US yapılmış olup, etkili bir şekilde etyolojide safra taşlarının rol alıp almadığı ortaya konulmuştur.

Bir diğer görüntüleme metodu ise akut pankreatit teşhisini koymada en iyi görüntüleme metodu diyebileceğimiz kontrastlı BT'dir. Hızlı ve acil uygulanabilir olması, pankreatit şiddetini ve komplikasyonları değerlendirmede bilgi sağlaması, kronik pankreatiti de ayırebilmesi, akut pankreatite klinik olarak benzeyen diğer bozuklukları doğru bir şekilde ekarte etmesi ve barsak gazını yorumu etkilememesi BT'nin sayabileceğimiz avantajlarıdır(43,123). BT şiddet indeksi (BTSS) mortalite ve morbiditeyi öngörmeye bilgi sağlamaktadır. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II skoru (APACHE II) skoru ile karşılaştırıldığında, BTSS'nin, şiddetli pankreatit değerlendirmesi için daha iyi sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlere sahip olması, morbidite ve mortaliteyi tahmin etmesi ve lokal komplikasyonları iyi göstermesi gibi avantajları olduğunu görmekteyiz. Genellikle, BTSS başvurudan sonraki 72 saat içerisinde hesaplanırken, APACHE II skoru 24 veya 48 saat içerisinde hesaplanmaktadır. Ancak sistemik organ yetmezliğini ve yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmede APACHE II skorunun BTSS'den daha güveniliridir. Ayrıca önemli renal yetmezlik varlığında ve kontrast alerjisi öyküsü varlığında kontrastlı BT kontrendikedir. Bu tür durumlarda kontrastsız BT çekilebilir ancak MRG, akut pankreatit şiddetini değerlendirmede daha iyi bir alternatiftir(86,100,123). BTSS skorunu ölçebildiğimiz hastalar açısından bakıldığında, bizim çalışmamızda mortalite ve morbidite gelişen hastalarda BTSS skorları yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tireli tarafından yapılan

bir çalışmada BTSS'nin mortaliteyi belirleme açısından bir üstünlüğü olmadığı ancak akut pankreatitlerde prognozun erken belirlenmesi, ağır atakların ayırt edilmesi yönünden Ranson-Glaskow çok faktörlü skor sistemlerinden daha güvenilir sonuçlar veren bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır(124). Laharwal ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise kontrastlı BT'nin açık bir şekilde akut pankreatitli hastalarda prognozu, mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresini tahmin edebildiği ve cerrahi gereken hastaları belirleyip hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır(125).

Akut pankreatiti değerlendirmede bir diğer alternatif görüntüleme yöntemi olan MRG'nin ise gebelerde ve çocuklarda veya kontrast alerjisi öyküsü varlığı gibi kontrast ilişkili durumlarda uygulanabilir olması, iyotla karşılaştırıldığında gadolinyumun nefrotoksik olmaması, koledokolityazisin tetiklediği pankreatitlerde MRCP sekanslarının elde edilmesi ve nekroz ve sıvıyı ayırt etmede daha iyi olması gibi potansiyel avantajları mevcuttur. Safra taşlarının indüklediği pankreatit geçiren hastaların erken teşhisi erkenden ERCP yapılmasını sağlayabilir. Dolayısıyla bu hastalarda rekürrensi ve komplikasyonları azaltmada faydalı olabilir. MRG ayrıca hastalığın şiddetini doğru bir şekilde saptayabilir ve akut pankreatit sürecinde klinik sonuçları tahmin etmede faydalı olabilir. Birçok çalışma, BTSS ile aynı şekilde skorlama ile MRG şiddet indeksininin, BTSS ve Ranson skoru ile karşılaştırılabilir düzeyde bir performans sergilediğini göstermiştir. Ayrıca MRG, morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve yoğun bakım ihtiyacını belirleme yönünden APACHE II skoru ile iyi bir şekilde korele edilmiştir. Bu nedenlerden dolayı MRG, daha çok, kontrastın kontrendike olduğu durumlarda iyi bir alternatiftir(2,41,100,126).

Ranson kriterleri 1974'ten beri akut pankreatitin şiddetini ve mortalitesini değerlendirmede kullanılmaktadır. Ranson skoru 3 veya üzerinde olduğunda şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmektedir. Mortalite 3 ve üzerinde skoru olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, bazı yazarlar tarafından Ranson skorlaması, hantal, zahmetli ve klinik olarak pratik olmayan bir skorlama sistemi olarak bahsedilmiştir. Ayrıca bazı yazarlar da, 48 saatten sonraki tam değerlendirmenin, tedavi için gerekli altın değerindeki zamanı kaçırmamıza yol açabileceğini savunmuştur. 110 çalışmayı değerlendiren bir literatür tarama çalışması

da Ranson skorunun şiddetli pankreatiti tahmin etmede çok zayıf pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olduğunu göstermiştir(127). Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişen hastaların Ranson başvuru ve Ranson 48.saat ölçümlerinin mortalite gelişmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Morbidite yönünden ele aldığımızda başvuru anındaki Ranson skorlarımız yine yüksek olup istatistiksel olarak farklılık göstermediği, 48.saat Ranson skorlarımızın ise istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Kritik hastaları belirlemede bir diğer skorlama sistemi olan APACHE II skoru orijinalde yoğun bakımda yatan kritik hastaları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Başvuru anındaki ve 72 saat içerisindeki yüksek APACHE II skoru daha yüksek bir mortalite oranı ile korele olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte APACHE II skoru da bazı yazarlar tarafından, karışık ve Ranson skorlamasından daha hantal bir skorlama metodu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bazı yazarlar da, APACHE II skorunun, interstisyel pankreatit ile nekrotize pankreatiti ve steril ve infekte nekrozu iyi bir şekilde ayırt edemediğinden yakınmışlardır. Bundan dolayı, şiddetli pankreatiti değerlendirmede APACHE II skorunun klinik öneminin, MRG şiddet indeksi ve SIRS gibi skorlama yöntemlerine nazaran giderek azaldığı iddia edilmektedir(41,120).

Bir diğer skorlama sistemi olan yatak başı şiddet indeksi (BISAP), 2008 yılında tanımlanan yeni bir skorlama sistemidir. BISAP skorunun mortaliteyi tahmin edebilme oranları APACHE II skoru ile benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, BISAP skorunun, diğer üç geleneksel metodla (Ranson, APACHE II ve BTSS) karşılaştırıldığında daha düşük sensitivite, benzer veya daha yüksek spesifiteye sahip olduğu görülmüştür(100,120). BISAP skorunun, akılda tutulmasının kolay olması, şiddetli akut pankreatiti dışlamak için 24 saat içinde kullanılabilmesi ve iki değişkenin (BUN ve SIRS), komplikasyon gelişimi, mortalite ve kalıcı organ yetmezliğini değerlendirmek için sürekli değerlendirilebiliyor olması yönleriyle diğer skorlama sistemlerden daha güvenilir olduğu da bazı yazarlarca savunulmaktadır. Bununla birlikte şiddetli hastalığı tahmin etmede, en yüksek prediktif değere sahip olan bir test bulmak veya BISAP skorunu daha da iyi ve güçlü prediktif değerlere taşımak için bu konuya odaklanmış daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu da ayrıca ileri

sürülmektedir(41,87,100). Çalışmamız retrospektif olduğundan BISAP skorunu değerlendirmeye almadık.

Çalışmamızda farklı olarak ele aldığımız parametrelerden, başvuru anındaki total ve direkt bilirubin oranının, ilk başvuru ile 48 saat sonraki platelet farkının, ne morbidite ne de mortalite gelişmesine göre anlamlı farklılık göstermediğini gözlemledik. Başvuru anındaki nötrofil/lenfosit oranının(NLR) ise hem mortalite hem de morbidite gelişen olgularımızda yüksek olduğunu ve ayrıca morbidite görülenlerde bu yüksekliğin istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu gözlemledik. Suppiah ve ark. tarafından 146 hasta üzerinden yapılan çalışmada NLR'nin şiddetli akut pankreatitli hastalarda ilk üç günde her gün için ölçülen değerlerin diğer hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuş olup, NLR yüksekliğinin başvurudan sonraki ilk 48 saat boyunca şiddetli pankreatitle anlamlı derecede ilişkili olduğu ve akut pankreatitte bağımsız bir negatif prognostik belirteç olduğu sonucuna varılmıştır(128).

Bütün risk faktörleri değerlendirmelerinde, BUN en etkili belirteç olarak tarif edilmiştir. Seri şekilde ölçülen BUN seviyeleri ile akut pankreatit komplikasyonları arasında sürekli bir korelasyon olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, BUN değişikliğindeki miktar ile mortalite riski arasında önemli bir korelasyon olduğu anlaşılmıştır. Bu ilişkinin başvuru anı ile ilk 24 saat arasındaki süreçte önemli olduğu ancak 24-48 saat arasındaki geçen süreçte önemli olmadığı gözlenmiştir. Başvuru anında BUN değerinin 20 mg/L'nin üzerinde olması durumunun, bu değer altında olması durumu ile karşılaştırıldığında önemli derecede artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca başvuru anında yüksek BUN değerlerine sahip olan hastaların başvuru anından sonraki 24 saatlik süreçte BUN değerindeki düşüşün azalmış hastanede ölüm riski ile ilişkili olduğu da görülmüştür(129–131). Bizim çalışmamızda mortalite ve morbidite gelişen hastaların başvuru anındaki BUN değerleri yüksek gözlendi, morbidite gelişenlerde bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı. 48.saat ölçülen BUN değerlerinin ise hem mortalite hem de morbidite gelişen hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Genel anlamda baktığımızda uygun sıvı tedavisinden dolayı bütün hastaların BUN değerlerinde 48 saat içerisinde düşme olduğunu görmekteyiz. Uygun sıvı tedavisine rağmen BUN değerinin düzelmemesi ve yüksek kalmaya devam etmesi sıvı

sekestrasyonunun fazla olduğunu ve yeterli renal perfüzyonun sağlanamadığını göstermektedir. Dolayısıyla BUN ölçümleri yüksek değerlerde devam eden hastalarda mortalite gelişebileceğini ve bu hastalara daha dikkatli yaklaşmak gerektiğini vurgulamak gerekir.

Üçüncü boşluğa sıvı kaybının bir sonucu olarak görülen hemokonsantrasyon tek başına şiddetli pankreatitin güvenilir bir göstergesi olabileceği yönünde literatürde değinilmektedir(100). Başvuru anında %44-47 üzerindeki bir hemotokrit seviyesine sahip olan ve başvurudan sonraki 24 saat içerisinde bu değerlerde düzelme sağlanamayan akut pankreatitli hastaların daha yüksek ihtimalle nekrotizan pankreatite maruz kalabilecekleri gösterilmiştir(132,133). Hemokonsantrasyon ayrıca organ yetmezliğinin de iyi bir göstergesidir ve hemotokrit seviyesi yüksek hastalar dinamik sıvı replasmanı için acilen yoğun bakıma alınmalıdır(100). Hemokonsantrasyon yokluğu genellikle pankreatik nekrozu ekarte edebilir ve kontrastlı BT gerekmez. Başvuru anında ve ilk 24 saat süresince hemokonsantrasyon yokluğu genellikle iyi bir klinik sürece işaret etmektedir. Yine de hemotokrit değeri, organ yetmezliğinin, mortalitenin ve akut pankreatit şiddetinin tek başına güvenilir bir göstergesi değildir(100,134). Çalışmamızda hastalarımızın ilk başvuru anındaki Htc değerlerinin ortalama olarak 39,4 ölçüldü ve 48 saat sonra ölçülen değerlerin ortalaması olan 36,01'den daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bütün klinik uygulamalarda akut pankreatit tedavisinde sıvı tedavisinin önemi bilinmektedir. Dolayısıyla başvuru anında bütün hastalar için de geçerli olmak üzere Htc değerinin hemodilüsyona bağlı olarak bir miktar düşmesini beklemekteyiz. Ranson 48.saat skorlaması için gerekli olan %10'dan daha fazla Htc değerindeki düşme şiddetli akut pankreatitli hastalarda daha net görülebilmektedir. Hemokonsantrasyonun ilk başvuruda mevcut olup düzelmemesinin sıvı sekestrasyonunu göstermesi ve kötü prognoza işaret etmesi açısından anlamlı olduğu savunulmaktadır(100).

Ranson kriterleri arasında akut pankreatit gelişiminden sonraki 48 saat içerisinde değerlendirmeye alınan hipokalsemi de, akut pankreatitin şiddeti ve pankreatik nekrozla ilişkilidir. Kesin patogenezi net bir şekilde anlaşılamamıştır ancak, yağ nekrozu sürecinde kalsiyumun bağlanması ve akut pankreatit esnasında dolaşımdaki parathormon seviyesinin değişmesi ile ilişkili olabileceği öne

sürülmektedir(135,136). Ayrıca serum kalsiyum seviyesi, plazma IL-10 seviyesi ve serum glukoz seviyesi gibi akut pankreatitte organ yetmezliğinin bağımsız prediktif göstergesi olarak tanımlanmıştır(137). Yükselmiş IL-10 seviyesi ile düşmüş serum kalsiyum seviyesinin kombinasyonu, herhangi bir tek göstergeden veya APACHE II skorundan, %88 sensitivite ve %93 spesifite ile önemli derecede daha iyi bir prediktif gösterge olarak anlaşılmıştır. Hipokalsemi, 72 saat içerisindeki hastalık şiddetinin önemli bir göstergesi olarak yaygın bir şekilde kabul edilmektedir(123,136). Bizim çalışmamızda da hem mortalite gelişen hem de morbidite görülen hastalarımızın 48.saat Ca^{+2} değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Akut pankreatit şiddetini öngörmede, ayrıca serum CRP, üriner tripsinojen aktivasyon peptidi, prokalsitonin, polimorfonükleer elastaz, pankreatitle ilişkili protein, prokarboksipeptidaz-B, karboksipeptidaz B aktivasyon peptidi, serum tripsinojen-2, fosfolipaz A-2, serum amiloid protein-A, substans P, antitrombin III, PAF, IL-1,6,8 ve 10, TNF- α veya soluble TNF reseptör gibi serum belirteçleri ve çeşitli genetik polimorfizm durumları da değişik çalışmalarda üzerinde durulmuş parametrelerdir(104,112). Ancak bazı yazarlar tarafından, prediktif değerlerinin sınırlı olması ve ualşılabilirliğinin az olması nedeniyle çoğu serum belirtecinin, genel anlamda klinik pratikte ulaşılmasının zor olduğu savunulmuştur(43,100). Çalışmamızda toplam 233 hastaya başvuru anında CRP bakılmış olup hem mortalite hem de morbidite gruplarımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Çalışmamızda mortalite üzerine etki edebileceği düşünülen değişkenler Backward lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş, semptom ile başvuru arasında geçen süre, Ranson 48.saat skorlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Analize alınan diğer değişkenlerin ise univaryant değerlendirmelerde anlamlı olmalarına rağmen, modelde anlamsız hale geldikleri gözlenmiştir. Yaş ilerledikçe, semptom ile başvuru arasında geçen süre arttıkça ve Ranson 48.saat değeri yükseldikçe, mortalitenin artacak şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmış olduğumuz parametreler arasında, mortaliteyi tahmin etmek için elde ettiğimiz ROC eğrisine göre en iyi Ranson 48.saat ölçümleri, daha sonra semptom ile başvuru arasında geçen süre, daha sonra ise hasta yaşı olarak belirlendi.

Morbidite üzerine etki edebileceğini düşündüğümüz değişkenleri Backward lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, erkek cinsiyetin, Ranson 48.saat skorunun ve ALT değerlerinin anlamlı olduğu gözlemlendi. Analize alınan diğer değişkenlerin ise univaryant değerlendirmelerde anlamlı olmalarına rağmen modelde anlamsız hale geldikleri gözlemlendi. Yani erkek cinsiyetin, Ranson 48.saat skorunun ve ALT artışının morbidite riskini arttırıcı etkiye sahip olduğu görüldü. Morbiditeyi tahmin etmek için elde ettiğimiz ROC eğrisine göre ise en iyi Ranson 48.saat ölçümleri, daha sonra CRP, daha sonra da NLR'nin morbiditeyi tahmin edebildiğini gözlemledik.

Sonuç olarak akut pankreatit şiddeti ve mortalitesinin erken tanısı ve değerlendirilmesi klinik anlamda çok önemlidir. Şiddetli akut pankreatit, klinik, laboratuvar ve/veya birçok skorlama sistemi kullanılarak tahmin edilebilir. Çeşitli skorlama sistemleri ve laboratuvar testleri arasında, Ranson ve APACHE II skorlama sistemleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bununla beraber, bu skorlama sistemleri kısıtlı prediktibiliteden dolayı, biraz ağır işleyen ve tedavi uygulamalarında gecikmelere neden olan skorlama sistemleridir. Birçok geniş kohort çalışması ile, BISAP skorlama sisteminin ve seri şekilde ölçülen BUN değişikliğinin prediktif değerlerinin doğruluğu kanıtlanmıştır(100,129,130). BISAP skorunun da BUN değeri ile birlikte ele alınmasının mortalite riski yüksek hastalar konusunda daha net kararlar vermemizi olanaklı kılacağını söylemek gerekir. Bu arada, bu iki testin başvurudan sonraki 24 saat içerisinde değerlendirilmesi kolay ve güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Bununla birlikte, morbidite ve mortalite gelişimini, bir metod tek başına güvenilir bir şekilde predikte edemeyeceğinden dolayı, bu değerlendirme metodlarına ek ve tamamlayıcı uygulamalar da gerekmektedir. Örneğin, görüntüleme metodlarıyla ilgili skorlama sistemleri pankreatik nekrozu göstermede çok iyiysen, organ yetmezliğini öngörmede zayıf kalmaktadır. Bundan dolayı, bütün klinik süreçte basit ve kolay erişilebilen bir panel bulmak bundan sonraki çalışmalar için en önemli hedef olarak kalmaktadır(11,43,100).

Çalışmamızla ilgili kısıtlılık durumlarından bahsetmek gerekirse bu çalışmamız retrospektif olduğundan APACHE II ve BISAP skorları hesaplanmamış ve değerlendirilememiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 114 tanesine başvuru anında veya klinik süreçte gereklilik halinde BT çekilmiş olup, 159 hastaya gerekli görülmediğinden BT çekilememiştir. Ayrıca BT çekilen hastalarımızda akut

pankreatit sürecinde farklı zamanlarda BT çekilmiş olması BTSS skorumuzun prediktivite değerini hesaplamamızı zorlaştırmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan sadece kısıtlı sayıda hastaya gereklilik halinde yatış sürecinde veya taburculuk sonrasında MRG veya MRCP çekilmiş olup bu çalışmamızda MRG şiddet indeksi veya MR ile ilgili morbidite ve mortalite prediktif değeri de ölçülemedi. Ranson ilk başvuru skorları güvenilir bir şekilde hesaplanmışken, 48.saat Ranson skorları için bunu söylememiz olanaksızdır. Çünkü çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan sadece 84'ünde ilk 48 saat içerisinde kan gazı bakılmış olduğunu ve geriye kalan 169 hastanın kan gazı değerlerinin ölçülmesi gereken zaman içerisinde ölçülmemiş olduğunu gözlemledik. Dolayısıyla kan gazı bakılmamış hastaların PaO₂ değerlerini normal kabul ettik. Ayrıca Ranson 48.saat skorlarının ölçümü için gerekli olan sıvı sekestrasyonu ölçümü de oldukça göreceli bir kavram olduğundan ve bu çalışmamız retrospektif olduğundan sıvı sekestrasyonun hesaplamakta oldukça zorlandık. Birçok çalışma obezitenin (BMI>30) akut pankreatitte hastalığın progresyonu için bir risk olduğunu bulmuşlardır(41). Hasta grubumuzda BMI ölçülmemiş olduğundan ve çalışmaya dahil edilen hastalarımızda obezite oranı az olduğundan (4 hasta obezite nedeniyle opere olmuşken 1 hastada morbid obezite tanısı vardı) çalışmamızda obezitenin akut pankreatit sürecinde morbidite ve mortaliteye olan katkısı ele alınamamıştır.

Kliniğimizde ERCP tanıdan ziyade tedavi amaçlı yapıldığından ERCP sonrası gelişen pankreatitler değerlendirilememiştir. Sadece akut pankreatit sürecinde ERCP yapılması gerekli olmuş hastalar ele alınmıştır. Gerek bölgesel anlamda kullanım azlığından gerekse sosyal nedenlerden dolayı alkol kullanımının hastalar tarafından ifade edilmemiş olmasından dolayı, etyolojik faktörler anlamında alkol kullanımı bizim hasta grubumuzda düşük görülmektedir.

6. SONUÇ

Akut pankreatit bazı hastalarda mortal seyredabilen ve önemli morbiditeye yol açabilen çok yönlü bir hastalık olup, prognozu üzerinde etkili olabilen bir çok faktör sorumludur. Akut pankreatit süreci ve şiddeti hastadan hastaya, altta yatan etyolojiye, ek hastalık varlığına ve hastaların hastalığa karşı direncine ve cevabına göre farklılık gösterdiğinden dolayı bütün hastalara karşı yaklaşımda hızlı ve kolay bir algoritmanın takip edilmesi ve mümkün olan en kısa zamanda triajın yapılarak tedavinin başlanması morbidite ve mortalite riskinin azaltılması yönünden son derece önem arz etmektedir.



7. KAYNAKLAR:

1. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. Karger Publishers; 2005;5(2-3):132–44.
2. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Med Clin North Am*. 2008;92(4):889–923.
3. Schmid RM. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Digestion*. Karger Publishers; 2005;71(3):159–61.
4. Franco-Pons N, Gea-Sorlí S, Closa D. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; 2010 Jun [cited 2016 May 9];221(2):175–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.2691>
5. Yeo CJ. Acute pancreatitis. In: Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema. Philadelphia: Saunders Company; 1991. p. 19–36.
6. Yeo CJ, McFadden DW, Pemberton JH, Peters JH, Matthews JB. Shackelford's surgery of the alimentary tract. Elsevier Health Sciences; 2012.
7. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Jayne Renner V. Death due to acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1985 Oct [cited 2016 May 9];30(10):1005–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01308298>
8. Matuszczak Y, Viires N, Aubier M, Desmots JM, Dureuil B. Diaphragmatic function is markedly altered in cerulein-induced pancreatitis. *Crit Care Med*. LWW; 1998;26(8):1327–31.
9. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427–30.
10. Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary. The contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg* [Internet]. 1990 Jul [cited 2016 May 9];212(1):109–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2194439>
11. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol*.

- 2009;15(24):2945–59.
12. Norman J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Am J Surg*. 1998;175(1):76–83.
 13. Avunduk C. *Manual of Gastroenterology*, Philadelphia, 2002. Lippincott Williams and Wilkins;
 14. James H. Grendell. Acute pancreatitis. In: James H. Grendell, Kenneth R. McQuaid SLF, editor. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 489–95.
 15. Imrie, C.W., McKay CJ. Etiology, Pathogenesis, and Diagnostic Assesment of Acute Pancreatitis. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Philadelphia: Saunders Company; 2007. p. 691–700.
 16. Steer ML. Classification and pathogenesis of pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 1989;69(3):467–80.
 17. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999;13(2):227–40.
 18. Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, Bhagat L, Bhatia M, Lee HS, et al. Intracinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol Liver Physiol*. *Am Physiological Soc*; 1998;275(2):G352–62.
 19. Mitchell R, Byrne M, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet*. 2003;361(9367):1447–55.
 20. Frossard JL. Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness. *Jop*. 2001;2(2):69–77.
 21. Mithöfer K, Fernández-Del Castillo C, Rattner D, Warshaw AL. Subcellular kinetics of early trypsinogen activation in acute rodent pancreatitis. *Am J Physiol Liver Physiol*. *Am Physiological Soc*; 1998;274(1):G71–9.
 22. Figarella C, Miszczuk-Jamska B, Barrett AJ. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid. Activation of human trypsinogen 1. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1988;369:293–8.
 23. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, et al. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci*. *National Acad*

- Sciences; 2000;97(24):13126–31.
24. Krüger B, Albrecht E, Lerch MM. The Role of Intracellular Calcium Signaling in Premature Protease Activation and the Onset of Pancreatitis. Vol. 157, *The American Journal of Pathology*. 2000.
 25. Raraty MGT, Murphy JA, Mcloughlin E, Smith D, Criddle D, Sutton R. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scand J Surg*. SAGE Publications; 2005;94(2):89–96.
 26. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. *Princ Surgery* New York McGraw-Hill. 1999;3–51.
 27. Norman J, Franz M, Riker A, Fabri PJ, Gower WR. Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. In: *Surg Forum*. 1994. p. 148–50.
 28. Kruse P, Anderson ME, Loft S. Minor role of oxidative stress during intermediate phase of acute pancreatitis in rats. *Free Radic Biol Med*. Elsevier; 2001;30(3):309–17.
 29. Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 1995 Jan [cited 2016 May 9];82(1):6–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7881958>
 30. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*. LWW; 2009;38(4):355–66.
 31. Tando Y, Yanagimachi M, Matsushashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A Brief Outline of the History of the Pancreatic Anatomy. *Dig Surg*. Karger Publishers; 2010;27(2):84–6.
 32. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*. Çeviri Ed Demir R, Ankara, Palme Kitabevi. 2006;17:467.
 33. Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Saunders London; 2011.
 34. Staubesand J, Taylor AN. *Sobotta Atlas of human anatomy*. Urban Schwarz Balt. 1990;201:202.
 35. McHenry CR, Strain JW. *Anatomy and Embryology of the pancreas*. Textb Endocr Surgery Philadelphia Saunders. 1997;549–55.
 36. HA R. *Pancreas*. In: Schwartz SI, Shires T S, FC, Daly JM, Fischer JE GA,

- editors. *Principles of Surgery*. 7th ed. Singapore: McGraw-Hill Co; 1999. p. 1467–99.
37. Pansky B. Review of gross anatomy. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 1996.
 38. Zeren Z. *Sistematik insan anatomisi*. Sermet Arkadaş; 1971.
 39. Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(7):1024–30.
 40. Bassi, C., Butturini G. Definition and classification of pancreatitis. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. Philadelphia: Saunders Company; 2007. p. 685–91.
 41. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing Group; 2006;101(10):2379.
 42. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. Karger Publishers; 2001;1(4):356–62.
 43. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. Wiley Online Library; 2002;17(s1):S15–39.
 44. Karne S, Gorelick FS. ETIOPATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS. *Surg Clin North Am*. 1999;79(4):699–710.
 45. Bradley III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg. Am Med Assoc*; 1993;128(5):586.
 46. Joske RA. Aetiological factors in the pancreatitis syndrome. *Br Med J. BMJ Group*; 1955;2(4954):1477.
 47. Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Elsevier; 2008;22(1):45–63.
 48. Sargen K, Kingsnorth AN. Management of gallstone pancreatitis: effects of deviation from clinical guidelines. *Jop*. 2001;2(5):317–22.
 49. van Erpecum KJ. Complications of bile-duct stones: acute cholangitis and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1139–52.

50. Gorelick FS. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. *Pancreas*. LWW; 2003;27(4):305–10.
51. Ding Y-X, Yang K, Chin W-C. Ethanol augments elevated-[Ca²⁺] C induced trypsin activation in pancreatic acinar zymogen granules. *Biochem Biophys Res Commun*. Elsevier; 2006;350(3):593–7.
52. Criddle DN, Raraty MGT, Neoptolemos JP, Tepikin A V, Petersen OH, Sutton R. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. National Acad Sciences; 2004;101(29):10738–43.
53. Wilson DE, Hata A, Kwong LK, Lingam A, Shuhua J, Ridinger DN, et al. Mutations in exon 3 of the lipoprotein lipase gene segregating in a family with hypertriglyceridemia, pancreatitis, and non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. American Society for Clinical Investigation; 1993;92(1):203.
54. Jacob JJ, John M, Thomas N, Chacko A, Cherian R, Selvan B, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg*. Wiley Online Library; 2006;76(8):740–4.
55. Warshaw AL, Richter JM, Schapiro RH. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum. *Ann Surg*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1983;198(4):443.
56. Blair 3rd AJ, Russell CG, Cotton PB. Resection for pancreatitis in patients with pancreas divisum. *Ann Surg*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1984;200(5):590.
57. Chacko LN, Chen YK, Shah RJ. Clinical outcomes and nonendoscopic interventions after minor papilla endotherapy in patients with symptomatic pancreas divisum. *Gastrointest Endosc*. Elsevier; 2008;68(4):667–73.
58. Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing Group; 2006;101(1):139–47.
59. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle J V. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Elsevier; 2010;24(2):143–55.
60. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of

- infection in acute pancreatitis. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 1999;45(2):311.
61. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med. Annual Reviews*; 2010;61:413–24.
 62. Teich N, Mössner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol. Elsevier*; 2008;22(1):115–30.
 63. Neurath H, Walsh KA. Role of proteolytic enzymes in biological regulation (a review). *Proc Natl Acad Sci. National Acad Sciences*; 1976;73(11):3825–32.
 64. Lebel D, Grondin G, Paquette J. In vitro stability of pancreatic zymogen granules: roles of pH and calcium. *Biol Cell. Wiley Online Library*; 1988;63(3):343–53.
 65. Witt H, Luck W, Hennies HC, Claßen M, Kage A, Laß U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet. Nature Publishing Group*; 2000;25(2):213–6.
 66. Sahin-Tóth M. The pathobiochemistry of hereditary pancreatitis: studies on recombinant human cationic trypsinogen. *Pancreatology. Karger Publishers*; 2001;1(5):461–5.
 67. Fong Y, Blumgart LH. *Surgery of the liver and biliary tract*. WB Saunders; 2000.
 68. Marshall JB. Acute pancreatitis: a review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med. Am Med Assoc*; 1993;153(10):1185.
 69. Büchler M. *Acute pancreatitis: novel concepts in biology and therapy*. Blackwell Publishing; 1999.
 70. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am. Elsevier*; 2004;33(4):717–31.
 71. Bialek R, Willemer S, Arnold R, Adler G. Evidence of intracellular activation of serine proteases in acute cerulein-induced pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol. Taylor & Francis*; 1991;26(2):190–6.
 72. Appelros S, Thim L, Borgström A. Activation peptide of carboxypeptidase B in serum and urine in acute pancreatitis. *Gut. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology*; 1998;42(1):97–102.

73. Gudgeon AM, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Austen BM, Hermon-Taylor J, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet*. Elsevier; 1990;335(8680):4–8.
74. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Masci E, Mariani A, Di Francesco V. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc; 1996;335(13):919–23.
75. Lasso A, Ohlsson K. Protease inhibitors in acute human pancreatitis. Correlation between biochemical changes and clinical course. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19(6):779–86.
76. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996;14:141–5.
77. Naruse S. Molecular Approach for Pathophysiology of Digestive Diseases 3. Molecular Pathophysiology of Pancreatitis. *Intern Med*. The Japanese Society of Internal Medicine; 2003;42(3):288–9.
78. Mort JS, Buttle DJ. Cathepsin B. *Int J Biochem Cell Biol*. Elsevier; 1997;29(5):715–20.
79. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. Springer; 1984;29(10):934–8.
80. Van Acker GJD, Saluja AK, Bhagat L, Singh VP, Song AM, Steer ML. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity. *Am J Physiol Liver Physiol*. Am Physiological Soc; 2002;283(3):G794–800.
81. van Acker GJD, Perides G, Steer ML. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):1985.
82. Tsiotos GG, Luque-de León E, Søreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, et al. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg*. Elsevier; 1998;175(2):91–8.

83. Sweeney KJ, Kell MR, Coates C, Murphy T, Reynolds J V. Serum antigen (s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Br J Surg. Wiley Online Library*; 2003;90(3):313–9.
84. Dib M, Zhao X, Wang XD, Andersson R. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. *Br J Surg. Wiley Online Library*; 2002;89(2):172–8.
85. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg. Wiley Online Library*; 2001;8(3):187–94.
86. Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation 1. *Radiology. Radiological Society of North America*; 2002;223(3):603–13.
87. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet. Elsevier*; 2000;355(9219):1955–60.
88. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg. John Wiley & Sons, Ltd.*; 2001;89(2):163–71.
89. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nysten ES, White JC, et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg. Wiley Online Library*; 2003;90(2):197–204.
90. Lankisch PG, Schirren CA, Otto J. Methemalbumin in acute pancreatitis: an evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(11).
91. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat Surg. Wiley Online Library*; 2001;8(2):140–7.
92. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am. Elsevier*; 1999;79(4):783–800.
93. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of

- pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. Elsevier; 1986;91(2):433–8.
94. Ranson JH, Roses DF, Fink SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1973;178(1):75.
 95. Schoenberg MH, Büchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1994;41(4):313–9.
 96. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. American Medical Association; 1997;132(5):487–93.
 97. Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend CM, Thompson JC. Superoxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. *Am J Surg*. Elsevier; 1986;151(1):163–9.
 98. Guice KS, Oldham KT, Caty MG, Johnson KJ, Ward PA. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1989;210(6):740.
 99. O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier-Hayes D, Watson RWG, Redmond HP, et al. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg*. Wiley Online Library; 1995;82(8):1122–6.
 100. Lee W-S, Huang J-F, Chuang W-L. Outcome assessment in acute pancreatitis patients. *Kaohsiung J Med Sci*. Elsevier; 2013;29(9):469–77.
 101. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 1995;37(1):121–6.
 102. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt K, Büning J, Fellermann K. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP J Pancreas*. 2015;16(2):171–5.
 103. 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*. LWW; 2006;33(4):336–44.
 104. Phillip V, Steiner JM, Algül H. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. Baishideng Publishing Group Inc, 8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA; 2014;5(3):158–68.

105. Shen H-N, Wang W-C, Lu C-L, Li C-Y. Effects of gender on severity, management and outcome in acute biliary pancreatitis. *PLoS One*. Public Library of Science; 2013;8(2):e57504.
106. Shen H, Chang Y, Chen H, Lu C, Li C. Increased risk of severe acute pancreatitis in patients with diabetes. *Diabet Med*. Wiley Online Library; 2012;29(11):1419–24.
107. Yang L, He Z, Tang X, Liu J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. LWW; 2013;25(2):225–31.
108. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2013;gutjnl – 2013.
109. Sökmen M, Buğdaci MS, Oztekın E. Electrocardiographic changes and importance of repolarization changes in cases with acute pancreatitis. *Turkish J Gastroenterol Off J Turkish Soc Gastroenterol*. 2011;22(3):315–20.
110. Raghu MG, Wig JD, Kochhar R, Gupta D, Gupta R, Yadav TD, et al. Lung complications in acute pancreatitis. *JOP*. 2007;8(2):177–85.
111. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. Springer; 2007;11(6):733–42.
112. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2004;53(9):1340–4.
113. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatol*. Karger Publishers; 2001;1(3):237–41.
114. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol*. Springer; 2000;28(2):91–5.
115. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br*

- J Surg. Wiley Online Library; 1999;86(8):1020–4.
116. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore Jr FD, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. LWW; 2002;25(3):229–33.
 117. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*. LWW; 2000;20(3):319–22.
 118. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. Wiley Online Library; 2002;89(3):298–302.
 119. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. Wiley Online Library; 2006;93(6):738–44.
 120. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier; 2009;7(11):1247–51.
 121. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. Elsevier; 2010;139(3):813–20.
 122. MUNHOZ-FILHO CH, BATIGÁLIA F, FUNES HLX. Clinical and therapeutic correlations in patients with slight acute pancreatitis. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*. SciELO Brasil; 2015;28(1):24–7.
 123. Leung T-K, Lee C-M, Lin S-Y, Chen H-C, Wang H-J, Shen L-K, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol*. Baishideng Publishing Group Inc; 2005;11(38):6049–52.
 124. TİRELİ M, Cerrahi CBÜTFG. Tomografi Şiddet İndeksi Akut Pankreatitte Prognozu ve Komplikasyonları Belirlemede Yararlı mıdır?
 125. Laharwal AR, Rashid A, Wani AA, Abbass M, Kakroo SM, Chalkoo MA.

- Role of computed tomography severity index as a predictor of outcome in acute pancreatitis. *Cukurova Med J*. 2016;41(1):17–20.
126. Scaglione M, Casciani E, Pinto A, Andreoli C, De Vargas M, Gualdi GF. Imaging assessment of acute pancreatitis: a review. In: *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. Elsevier; 2008. p. 322–40.
 127. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson’s prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. LWW; 1999;27(10):2272–83.
 128. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg*. Springer; 2013;17(4):675–81.
 129. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2008;57(12):1698–703.
 130. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. Elsevier; 2009;137(1):129–35.
 131. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. American Medical Association; 2011;171(7):669–76.
 132. Baillargeon J-D, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2130–4.
 133. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. LWW; 2000;20(4):367–72.
 134. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis; a critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing

- Group; 2001;96(7):2081–5.
135. González-Gasch A, de Casasola GG, Martín RB, Herreros B, Guijarro C. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* Elsevier; 2009;20(3):e43–8.
 136. Mentula P, Kylänpää M, Kemppainen E, Jansson S, Sarna S, Puolakkainen P, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* Wiley Online Library; 2005;92(1):68–75.
 137. Hong W, Dong L, Huang Q, Wu W, Wu J, Wang Y. Prediction of severe acute pancreatitis using classification and regression tree analysis. *Dig Dis Sci.* Springer; 2011;56(12):3664–71.

