

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTTE AĞRI İLE PANKREATİT
ŞİDDET SKORLAMASI ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?
PANKREATİK NEKROZU ÖNGÖRÜR MÜ?**

Dr. Serkan YARAŞ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Engin ALTINTAŞ

MERSİN - 2012

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**AKUT PANKREATİTTE AĞRI İLE PANKREATİT
ŞİDDET SKORLAMASI ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?
PANKREATİK NEKROZU ÖNGÖRÜR MÜ?**

Dr. Serkan YARAŞ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Engin ALTINTAŞ

MERSİN - 2012

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Eğitimi boyunca kazandığım tüm bilgi ve becerileri borçlu olduğum hocalarım Dr Orhan Sezgin, Dr Engin Altıntaş ve Dr Fehmi Ateş'e sonsuz saygılarımla.

Dr Serkan Yaraş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET 5

İNGİLİZCE ÖZET 6

GİRİŞ VE AMAÇ 7

GENEL BİLGİLER 8

Akut Pankreatit / Etiyoloji 8

Akut Pankreatit / Patofizyoloji 9

Akut Pankreatit Akut Pankreatitte Pankreas Egzokrin Fonksiyonları 11

Akut Pankreatit / Belirtiler-Bulgular-Tanı 12

Akut Pankreatit / Tedavi 13

Akut Pankreatit / Akut Pankreatitte Beslenme 14

Akut Pankreatit / Akut Pankreatitte Ağrı 14

Akut Pankreatit / Akut Pankreatitte Prognozun Değerlendirmesi 16

GEREÇ VE YÖNTEMLER 20

İstatistik Analiz 21

BULGULAR 23

TARTIŞMA 34

SONUÇ VE ÖNERİLER 45

KAYNAKLAR 46

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ 50

TABLolar DİZİNİ 51

EKLER 52

ÖZET

Akut pankreatit, pankreasın iltihabi bir hastalığıdır. Hastalık sadece pankreası etkileyerek hafif seyredebileceği gibi çoklu organ yetmezliği ve ölüme de sonuçlanabilir. Tıbbi ve gerektiğinde cerrahi tedavi uygulanır. Hastalığın klinik şiddetinin önceden tahmin edilmesi, sistemik antibiyotik, yoğun bakım ünitesi ve cerrahi tedavi gereksinimi belirlenmesi ve planlaması açısından önemlidir. Günümüze kadar bu amaçla çok sayıda skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları Ranson, APACHE 2 ve Atlanta sınıflamaları; klinik, biyokimyasal ve radyolojik değişkenlere dayanmaktadırlar. Akut pankreatitte şiddetli ve sıklıkla sırta yansıyan vasıfta karın ağrısı vardır. Klinik olarak en sık akut pankreatit belirtisi olan ağrı düzeyinin prognoz öngördürücüsü olarak literatürde fazla çalışılmamış olduğunu saptadık. Akut pankreatitte ağrı birincil olarak inflamasyona bağlı olduğu için inflamasyon düzeyinin göstergesi olabilir. Ağrı düzeyinin ve hastalık süresince değişiminin akut pankreatitte prognoz öngördürücüsü (Atlanta sınıflamasında şiddetli hastaları saptamada) olabileceği düşüncesiyle bir çalışma planladık. Nisan 2011-Nisan 2012 ayları arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi gastroenteroloji kliniğimizde yatan toplam 100 akut pankreatit hastası çalışmaya alındı. Türk toplumu için valide edilmiş kısa ağrı dökümü (BPI-Tr) ile ağrı düzeyleri öncelikle sayısal hale getirildi. Bu hasta grubuna ait diğer klinik ve laboratuvar verilerinin klinik şiddeti öngördürücü etkileri de değerlendirilmeye alındı. Günlük en şiddetli, ortalama ağrı düzeyleri ve ağrının hastalık seyri boyunca değişim düzeyiyle hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,651$, $p=0,07$). Literatürde 96. saatte en yüksek düzeye çıktığı bildirilen serum CRP düzeyi, bizim çalışmamızda ilk 48 saatte öngördürücü saptanmadı. Serum ALT düzeyi ve son yıllarda literatürde ön plana çıkan serum kreatinin düzeyi prognoz öngördürücüsü olarak saptandı. Serum Kreatinin düzeyinin sınıflandırma sistemlerine katılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Önemli bir hastalık olarak Akut Pankreatitte henüz ideal bir sınıflama sistemine ulaşılamamıştır. Çalışmamızda pankreatik nekroz saptanan hasta sayısı sınırlı olduğu için ağrı ile nekroz ilişkisi değerlendirilemedi. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar Sözcükler: Akut Pankreatit, Ağrı, Şiddet Skoru

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas. The disease may affect the pancreas, solely, or may be severe as to cause multiple organ failure and death. There is need for medical treatment always and surgery, when necessary. Predicting the clinical severity of the disease is important in terms of identifying and planning, systemic antibiotics, intensive care unit, and surgical intervention needs. A large number of scoring systems have been developed for this purpose up to now. Ranson and APACHE 2 and the Atlanta classifications are the most commonly used ones; based on clinical, biochemical and radiological variables. Severe abdominal pain, often reflected to back, seen in the course of acute pancreatitis. As the most common symptom of acute pancreatitis, issue on pain level as a predictor of prognosis found scarcely in the literature. Is primarily due to inflammation in acute pancreatitis, pain may be indicative of the level of inflammation. We designed a study, therefore, whether the level of pain and the change in the level during illness can predict prognosis in acute pancreatitis, or not. Total 100 hospitalized patients with acute pancreatitis between April 2011 - April 2012 in Mersin University Hospital gastroenterology clinics included in the study. First, Brief Pain Inventory- Tr (BPI-Tr) validated for Turkish society used to quantify the pain level. The other clinical and laboratory data of this group also evaluated for their predicting effects for clinical severity. The most severe and mean pain level, pain pattern, were not found to be associated with severity of the disease ($p=0.651, p=0.07$, respectively). Reported to reach the highest level after 96 h in the literature, serum CRP level was not predictive in our study, for first 48 hours in the course. Serum ALT level and like the literature in recent years, serum creatinine were found to be independent predictors of prognosis. We suggest that serum creatinine level should be involved in classification systems.

Acute Pancreatitis is an important disease and not yet reached the ideal classification system. As the number of patients with pancreatic necrosis were low, relationship with the pain and the necrosis couldn't assessed. It is clear that further studies on this subject needed.

Key Words: Acute Pancreatitis, Pain, Severity Score

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreasta gelişen, sıklıkla pankreas çevresindeki dokuların ve daha az sıklıkta uzak organ ve sistemlerin de katıldığı akut inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti sadece pankreasın tutulduğu hafif halde olabileceği gibi çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilecek kadar şiddetli olabilir¹. En sık görülen gastrointestinal bozukluklardan birisi olup ivedilikle tedavi gerektirir². Akut pankreatit geniş bir yelpazede klinik bulgularla seyrettiği için bu bulguların şiddet derecelendirmesinde nesnel olarak değerlendirilmesi zordur³. Hastalığın klinik şiddetinin önceden tahmin edilmesi, sistemik antibiyotik, yoğun bakım ünitesi ve cerrahi tedavi gereksinimi belirlenmesi ve planlaması açısından önemlidir. Günümüze kadar bu amaçla çok sayıda skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en iyi bilinen ve kullanılanları Ranson ölçütleri, APACHE -2 ve Atlanta kriterleridir. Klinik ve laboratuvar verileriyle oluşturulmuşlardır.

Ağrı, insanları tıbbi yardım aramaya en sık zorlayan önemli bir klinik belirtidir. Akut pankreatitin de en önemli belirtilerinden birisidir. Akut pankreatitte ağrı düzeyinin ve hastalık seyri boyunca ağrı düzeyi değişikliklerinin hastalığın klinik şiddetini öngördürmede etkili olup olmadığını araştırmak için bir çalışma planladık. Subjektif bir bulgu olduğundan; ölçülmesi ve değerlendirilmesi zor olacağı için Türk toplumu için valide edilmiş kısa ağrı dökümüyle ağrı düzeyleri öncelikle sayısal hale getirildi. Bu amaçla Nisan 2011- Nisan 2012 ayları arasında gastroenteroloji kliniğimizde yatan toplam 100 akut pankreatit hastası tarafından doldurulan kısa ağrı dökümünden elde edilen sonuçlar çalışmaya alındı. Bu, çalışmanın birinci amacını oluşturdu.

İkinci amaç, bu hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar verilerinin klinik şiddeti öngördürücü etkilerinin değerlendirilmesiydi. Bu amaçla, hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri, en kapsamlı akut pankreatit sınıflaması olan Atlanta ölçütlerine göre şiddetli hastaları saptamadaki rollerine göre ölçümlendirildi. Bazı laboratuvar verilerinin sadece anlık sonuçları değil zamanla değişimleri de önemli olabileceği varsayılarak buna yönelik istatistiksel analizler yapıldı.

GENEL BİLGİLER

AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, yerel inflamasyondan, organ yetmezliğini de içeren ağır bir sistemik tutulumla kadar geniş bir dağılım gösteren pankreasın iltihabi bir hastalığıdır⁴. Tanı, aşağıdaki üç özellikten ikisinin bulunmasıyla konulur: ani başlangıçlı üst karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiyle akut pankreatite özgü bulgularının saptanması⁵. Çoğu olguda kendi kendini sınırlayan hastalık söz konusuken hastaların %15-20'sinde abartılı bir sistemik inflamatuvar yanıt ve buna bağlı çoklu organ yetmezliğinin neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite vardır⁶. Akut pankreatite bağlı ölümlerin yaklaşık üçte biri, hastalığın ilk haftasında ve ilerleyici organ yetmezliğine bağlı sistemik nedenlerle gelişir, hastaneye yatışın ikinci haftasından itibaren görülen ölümler genellikle enfekte pankreatik nekroz gibi yerel komplikasyonlara bağlıdır⁷.

Etyoloji

Safra taşı hastalığı ve alkol kullanımı akut pankreatit olgularının %70-80'inden sorumludur. Bu iki etkene ait işleyiş halen tam aydınlatılamamıştır. Ek olarak, hastalığın hızlı seyri ve pankreatik dokuya ulaşmada göreceli zorluklar, altta yatan patolojik işleyişe yönelik bilimsel araştırmayı zorlaştırmaktadır, hayvan modellerinde hastalığın araştırılması öne çıkmaktadır¹.

Sülfonamidler, tetrasiklinler, L-asparajinaz, vinka alkaloidleri, diüretikler, salisilatlar, didanozin ve valproik asit başta olmak üzere çok çeşitli ilaçlar pankreatite yol açabilirler⁸. Doğrudan toksisite ve hipersensitivite yoluyla etkili olabildikleri gibi hiperkalsemi aracılığı ile dolaylı yollardan da etkili olabilmektedirler⁹. Pentamidin gibi bazı ilaçlar, muhtemelen toksik metabolitlerin birikimiyle, maruziyetten haftalar ya da aylar sonra pankreatite yol açabilmektedir. Sık olarak görülmesine de hiperlipidemiye bağlı pankreatit iyi bilinen bir olaydır. Akut pankreatite yol açması beklenen trigliserid düzeyi 1000 mg/dl'nin üstü olmakla birlikte, trigliserid düzeyi ile akut pankreatit şiddeti arasında bir ilişki saptanmamıştır¹⁰. Tip 1 ve Tip 5 ailesel hiperlipidemisi olan hastalarda pankreatit atakları siktir. Olasılıkla, hipertrigliseridemide gözlenen pankreatit, pankreatik asiner hücreden sızan pankreatik lipaz aracılığıyla

trigiseridlerin hidrolizini takiben ortaya çıkan serbest yağ asitlerine bağlıdır. Hiperlipidemiye yol açan diğer sebepler genellikle serum lipidlerini pankreatite yol açacak kadar yükseltmezler¹¹. Kabakulak ve koksaki virusları ile mikoplazma gibi çok sayıda enfeksiyöz etken pankreatitte etkili görünse de patogenez günümüzde aydınlatılamamıştır. Askaris ve klonorşis gibi parazitler pankreas kanalını tıkayarak pankreatite yol açabilir. Birçok cerrahi işlem pankreatite yol açabilir. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, hastaların yaklaşık %15 kadarında biyokimyasal pankreatite yol açabilir. Koledok eksplorasyonu, sfinkteroplasti, splenektomi, distal gastrektomi gibi pankreas yakınında uygulanan işlemler ile kardiyopulmoner by pass ve kalp nakli gibi ameliyatlar pankreatite yol açabilir.

Patofizyoloji

Akut pankreatitte altta yatan en önemli olay, pankreas dokusunda yangı, ödem ve nekrozla birlikte pankreas dışı organlarda yangı ve hasarlanmadır. Akut pankreatitte toplam mortalite oranı yaklaşık %5 dolayındadır. Nekrotizan pankreatitte mortalite oranı, interstisyel pankreatite oranla belirgin olarak yüksektir (sırayla %17'ye karşı %3). Bu oran nekrotizan pankreatitte enfekte nekroz varlığında %30, steril nekroz varlığında %12 dolaylarındadır. Nekrotizan pankreatitte enfekte nekroz sıklığı eskilerde yaklaşık %35 iken, günümüzde %15-20 dolaylarına düşmüştür¹.

Yirminci yüzyılın başlarında ilk kez Opie tarafından ortak kanal teorisi ileri sürülmüştür. Buna göre safra taşlarının ampulla vateriye oturması ile akut pankreatite yol açtığı iddia edilmiştir. Teoriye göre, tıkanıklık sonucunda safra, pankreas kanalına kaçır, pankreatit oluşumuna yol açar. Hayvan deneylerinde pankreas kanalına safra tuzu uygulanmasıyla pankreatit oluşturulmaktadır. ¹² Safra tuzlarının etkisiyle pankreas asiner hücresinde inozin trifosfat yolağı üzerinden intrasitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu artar, kalsiyumun mitokondriler tarafından alınması ve mitokondriyal hasar sonucu hücre ölümü gerçekleşir¹³. Safra tuzu reflüsü olmaksızın tek başına pankreas kanalının safra taşıyla tıkanmasının hayvanlarda pankreatite yol açtığı gösterilmiştir. İnsanlarda safra asitlerinin akut pankreatitte rolleri tam açıklanamamıştır¹⁴.

Akut pankreatit patofizyolojisi 3 aşamadan oluşur. İlk aşamada pankreatik asiner hücrelerin içinde prematür tripsin aktivasyonu olur. Asiner

hücrelerdeki kalsiyum sinyalinde bozukluk, katepsin B lizozomal hidrolaz aktivitesi ile tripsinojenin parçalanarak tripsin oluşumu, intrasellüler pankreatik tripsin inhibitörünün azalmış etkinliğini de içeren mekanizmalarla bu faz açıklanır¹⁵. Tripsin etkinleştikten sonra hasara yol açan pankreatik sindirim enzimlerini kendisi aktive eder. İkinci fazda çeşitli mekanizmalar ve yollarla pankreas içinde inflamasyon mevcuttur¹⁶. Üçüncü fazda akut respiratuvar distres sendromunu (ARDS) da içeren ekstrapankreatik inflamasyon vardır. Son iki fazda sitokinler ve diğer inflamatuvar araçlarla oluşturulan dört önemli basamak vardır: 1) inflamatuvar hücrelerin etkinleşmesi, 2) etkinleşen inflamatuvar hücrelerin mikro dolaşıma kemoatraksiyonları, 3) inflamatuvar hücrelerin endotele tutunmasını sağlayan adezyon moleküllerinin etkinleşmesi, 4) etkinleşmiş inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgelerine göçleri. Hastaların %10-20'sinde intrapancreatik ve ekstrapancreatik inflamasyonun artmasıyla sistemik inflamatuvar yanıt (response) sendromu (SIRS) gelişebilir. Bazı durumlarda SIRS çoklu organ yetmezlikleri ve/veya pankreatik nekroza ilerler. Hastalığın şiddetini belirleyen faktörler net olarak bilinmemekle birlikte pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktörler arasındaki dengeyle ilişkili olduğu düşünülür. Bu dengenin inflamatuvar medyatörlerde genetik polimorfizm ile pro-inflamatuvar etkenlerin lehine değişmesi ile akut pankreatitin şiddetinin arttığı yakınlarda gösterilmiştir⁵.

Pankreatik enzimlerin aktivasyonu ve salınması ile ilgili mekanizmalar henüz net açıklanmamıştır. Hayvan çalışmaları zemininde olası mekanizmalar şunlardır: *Kanal obstrüksiyonu*: pankreatik kanal veya ortak safra kanalının son kısmı tıkanırsa (örneğin safra taşı ile), devam eden pankreatik sekresyon, kanal içi basıncında artışa yol açabilir. Artmış basınçla, küçük pankreas duktullerinde rüptür olduğu, pankreatik enzimlerin interstisyuma sızdığı, sindirim enzimlerinin etkinleştiği ve takiben pankreatit geliştiği düşünülür. Enzimlerin nasıl etkinleştiği net değildir. Safra reflüsünün bunda etkili olmadığına inanılır. *Alkolizm*: Alkolizmin akut pankreatite nasıl neden olduğu kesin olarak bilinmez. Alkolik pankreatitte olgular akut pankreatitten daha çok kronik pankreatitin akut alevlenmeleri şeklinde başvururlar. Kronik alkol kullanımı, proteinden zengin pankreas sıvısı salgılanmasını sağlayarak proteinden kaynaklanan tıkaçların ve bunların kalsifiye hallerinin birikimine yol açar. Bu tıkaçlar, küçük pankreatik

kanalların tıkanmasına neden olarak asininin hasar görmesine, dejenere olmasına ve asiner fibrozise yol açabilir¹⁷. *Asiner hücre hasarı*: birçok akut pankreatit formunun gelişiminde erken olaylardan birisidir. Alkol, belki de asiner hücrelere doğrudan toksiktir ve sindirim enzimlerinin intersellüler kaçağına yol açabilir. *Pankreatik enzimlerin bozulmuş intrasellüler taşınması*: alkole bağlı pankreatitte enzimlerin apikal sekresyonu engellenir. Bunun yerine enzimler lizozomal enzimler içeren bir vakuolde toplanır ve bu organellerin parçalanması sonucunda enzim aktivasyonu olur.

Başlangıçta lokalize bir hastalık olan akut pankreatitin çoklu organ yetmezliği ile ciddi bir soruna dönüşmesinde patofizyolojik mekanizmalar net olmamakla birlikte kontrolsüz ve baskın inflamatuvar yanıtın, doku hipoksisi, intestinal yaralanma ve sonuçta intestinal endotelial geçirgenlikte artışa yol açtığı bilinmektedir. Bakteri ve endotoksinin barsak duvarından translokasyonu, makrofaj ve nötrofil aktivasyonuna, çeşitli sitokinlerin ve proteazların salınmasına, kompleman sisteminin etkinleşmesine yol açar. Neden bazı hastalarda hastalık nekrotizan pankreatit ve çoklu organ yetmezliğine yol açarken diğerlerinde daha hafif formda atlatıldığı henüz açıklanamamıştır¹⁸.

Akut Pankreatitte Pankreas Egzokrin Fonksiyonları

Akut pankreatit atağı ve sonrasında ilk haftalarda egzokrin pankreas fonksiyonları yeterince ayrıntılı bilinmemektedir. Pankreatitin akut fazında pankreatik enzim sekresyonunda bozulma olduğu ileri sürülür. Bazı çalışmalarda, akut pankreatit sonrasında, hastaların önemli bir bölümünde en azından 12-18 ay süren egzokrin yetmezlik görülebilmektedir. Pankreatitin akut fazında da sekretuar yetmezliğin çeşitli etkileri gözlenebilir. Örneğin enzimatik sekresyon ihtiyacı artmış inflame bir pankreasta artmış stres mevcuttur. Ayrıca, pankreas enzimlerinin barsak mukozası üzerinde olası trofik etkilerinin kaybolması sonucu barsak mukozasında atrofiye yol açabilir. Daha uzun süren bir egzokrin yetmezlik, malabsorbsiyon, steatore, ağrı ve kilo kaybı gibi kronik pankreatite özgül olan belirtilere yol açabilir¹⁸. Disfonksiyonun derecesi akut atağın şiddetine bağlıdır. Bazı çalışmalarda disfonksiyonun özellikle akut nekrotizan pankreatit sonrası daha da uzun süreli olduğu gösterilmiştir. Alkole bağlı pankreatitte pankreatit atağı öncesinde de bir derecede egzokrin yetmezlik olduğu için atak sonrası yetmezlik daha belirgin olabilmektedir. Buna karşın

hastalık atağı sırasında sekresyon konusunda bilgi azdır. Deneysel veriler akut faz sırasında ekzokrin pankreas fonksiyonunun bozulduğunu göstermiştir, ancak insanlarda bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir. Akut pankreatit tedavisinde geleneksel yaklaşım, pankreas salgılarının sınırlandırılması üzerine kurulmuştur. İnsanda, akut pankreatit sırasında somatostatin kullanımı ile ilgili bir meta-analizde, tedavinin olumlu bir etkisi görülmemiştir. Ayrıca, tedavi amacıyla pankreası dinlendirme savına karşı geliştirilen erken enteral beslenmenin, akut faz cevabı azaltarak akut pankreatit klinik seyrini düzeltebildiği gösterilmiştir¹⁹.

Belirtiler-Bulgular-Tanı

Pankreatitin başlıca üç belirtisi karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Biliyer pankreatitte, tipik olarak, ani başlangıçlı, bıçak saplanır tarzda ve sıklıkla sırta yansıyan ağrı vardır. Kalıtsal, metabolik kökenli veya alkol kullanımı ile ilişkili akut pankreatitlerde, ağrı tedricen artabilir ve yerleşimi net tarif edilemeyebilir²⁰. [20] Hastaların %40-70'inde sırta yansıyan klasik ağrı paterni mevcuttur. Ağrı, genellikle en üst düzeyine yaklaşık 30-60 dakikada çıkar ve günlerce veya haftalarca sürebilir.

Tanı, aşağıdaki üç özellikten ikisinin bulunmasıyla konulur: ani başlangıçlı üst karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiyle akut pankreatite özgü bulgularının saptanması. Hastalığın sunumundaki klinik ve biyokimyasal değişkenlikten dolayı akut pankreatit tanısını koymak zor olabilir²⁰. Lipaz düzeyleri genellikle amilaz ile paralel olacak şekilde yükselir. Her iki enzimin serum düzeyleri pankreatik inflamasyon devam ettikçe yüksek kalır, düzelme aşamasında tipik olarak amilaz öncelikli olmak üzere normale döner. Buna karşın akut pankreatitte serum amilaz ölçümü yeterince ne hassas ne de özgüdür²¹. Düz abdominal grafilerin pankreatitin geç komplikasyonlarının (abse, striktür ve fistül) tanınması dışında, hastalık tanısında rolü yoktur. Pankreas komşuluğundaki ince barsak lupunda lokal ileus nedeniyle sentinel loop belirtisi görülebilir. Buna karşın akciğer grafisi, plevral effüzyon gibi pulmoner komplikasyonları araştırmak üzere tek başına veya biyokimyasal testler ile hastalığın klinik şiddetinin tahmininde faydalı olabilir²².

Ultrasonografi akut pankreatit tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Ucuz, invaziv olmayan ve gerektiğinde sık sık tekrarlanabilen bu yöntem hastalığın takibinde sık olarak kullanılabilir. Özellikle etyolojinin saptanmasında, biliyer sistemin değerlendirilmesinde çok değerlidir. Pankreasta ödem, peripankreatik sıvı, pankreasın sınırlarında düzensizlik, biliyer sistem taşları, psödokist, abse, kalsifikasyonlar ultrasonografi ile görülebilir. Olguların %20-40'ında gaz nedeniyle pankreasın değerlendirilememesi en önemli sınırlayıcı etkidir.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) , pankreatitte en faydalı görüntüleme yöntemidir. Organ hasarının yaygınlığını mükemmel belirleyen bir yöntemdir. Kontrastlı BT, nekrozu göstermede en etkili radyolojik yöntemdir. Özellikle takibinde düzelme görülmeyen hastalarda BT ile pankreatik nekroz araştırılmalıdır. Buna karşın BT, hastalığın gidişatı ile ilgili yeterli bilgi vermeyebilir. Organ yetmezliği ile organ hasarı akut pankreatitte birbirine paralel seyretmeyebilir²³.

Tedavi

Patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına rağmen sağaltım halen destekleyici amaçlıdır. Günümüzde akut pankreatit, cerrahiden çok tıbbi olarak tedavi edilmektedir. Şiddetli olgularda profilaktik antibiyotik tedavisi kullanımı için fikir birliği oluşmuştur. Akut pankreatitli hastalarda, yoğun bakım koşullarının düzelmesi, erken sıvı resüsitasyonu ve buna bağlı olarak mikro dolaşımda düzelme, beslenme desteği ve antibiyotik kullanımı ile günümüzde prognoz daha olumludur. Bu gelişmelere rağmen, akut pankreatit ve özellikle de nekrotizan formu, halen uzun süreli hastane yatışları, morbidite ve mortalite ve akut atağı takiben rehabilitasyon için uzun dönemli takip ve yüklü bir maliyet ile önemini korumaktadır²⁴. Akut pankreatit ile başvuran hastalar, kusma, kısıtlanmış ağızdan beslenme, sıvıların üçüncü boşluğa geçmesi sonucu genellikle hipovolemiktirler. İntravasküler sıvı kaybı göz önüne alınmasa bile başvurudan sonraki ilk 48 saat içinde 70 kg kişinin asgari IV sıvı gereksiniminin 6 litre olduğunu öne süren yayınlar vardır. Buna ek olarak, nötrofil ve makrofajlar tarafından salınan sitokinler ve kemokinler, lokal ve sistemik inflamasyona yol açarlar. Bu inflamasyon, damar geçirgenliğini artırarak hipoperfüzyona ve sıvıların üçüncü boşluğa geçişine yol açabilir. İnflamasyon

hipoperfüzyona yol açar, hipoperfüzyon inflamasyona yol açar. Pankreasın hem büyük damarlarında hem de kılcal dolaşımında bozukluklara neden olan kısır döngü vardır. Erken intravenöz sıvı tedavisi, hipovoleminin düzeltilmesinde esastır, pankreasın makro ve mikro dolaşımını destekleyerek pankreas nekrozu gibi ciddi komplikasyonları önlemede yardımcı olabilir²⁵.

Akut Pankreatitte Beslenme

Akut pankreatit ile ilişkili hipermetabolik durum, beslenme desteği gerektirir. Bu nedenle, ağızdan beslenmenin kesilmesini takiben geleneksel olarak total parenteral yolla beslenme uygundur. Teorik olarak pankreas salgısını en aza indirmek için duodenumda gıda varlığının önlenmesi ve böylece kolesistokinin salgısını azaltılması gereklidir. Parenteral beslenmeye rağmen, yüksek metabolik ihtiyaç ve duodenum içinde besin bulunmaması nedeniyle kombine malnütrisyon riski vardır, genellikle bir negatif enerji dengesi ile sonuçlanır. Akut pankreatitte erken enteral beslenmenin önemi, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve bu sonuçları doğrulamak için ileri çalışmalar sürmektedir. Çalışmalar, immunonutrisyon ile enteral beslenme yapıldığında sadece kalori sağlanmadığını, barsak kökenli sepsisin de önlenemediğini göstermiştir. Akut pankreatitte bakteriyel enfeksiyonlar şiddetlidir ve nadir olmayarak ölümcül seyrederler, pankreas ve peri-pankreatik enfeksiyonlar genellikle enterik kökenlidir ve en sık etken *Escherichia coli*'dir. Pankreatik sekresyon birçok organizmaya karşı antimikrobiyal özellikleriyle ve bazı antimikrobiyal ilaçların bakterisidal özelliklerini güçlendirerek gastrointestinal mikrobiyal dengenin sürdürülmesinde rol oynayabilir¹⁸.

Akut Pankreatitte Ağrı

Genellikle hasarlı pankreas dokusundan ve ödem sonucunda pankreas gerilmesinden kaynaklanan ağrı uyarısı medulla spinalise C lifleriyle visseral ağrı olarak veya A-delta lifleriyle somatik ağrı olarak ulaşır. Akut pankreatitte izlenen üst karın ağrısının mekanizması çok karışıktır, çünkü bu ağrı hem visseral hem somatik ve hem de yansıyan ağrıyı içerir.

Akut pankreatitte ağrı sağaltımı önemli bir klinik sorundur. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'lerin kullanımları sınırlıdır çünkü etkinlikleri genellikle yetersizdir. Opioid analjeziklerin etkinlikleri yeterli olmakla birlikte

dikkatle uygulanmalıdır çünkü bulantı, kusma, intestinal motilite bozuklukları gibi yan etkileri vardır. Bunun da ötesinde akut pankreatiti daha da kötüleştirebilir, barsak hareketlerini bozarlar ve bazı opioid analjezikler Oddie sfinkterinde spazma yol açarak pankreatik sıvının atılmasını engelleyebilirler. Bu açıdan akut pankreatitte ağrının giderilmesi için ideal bir ilaç yoktur.

Periferal ağrı duyusunu taşıyan çeşitli primer nosiseptör nöronlar vardır. İnflamasyon birçok seviyede etkili olarak sensitizasyona yol açar. Erken dönemde posttranslasyonel sensitizasyon (fosforilasyon ve translokasyon) ve geç dönemde nörotransmitterlerin (substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) vb) ve reseptörlerin (tetradotoksin reseptörü, vanilloid reseptör alt tip 1 vb) transkripsiyonunda artma gözlenir. Vanilloid 1 geçici reseptörü ağrı için anahtar bir molekül olup çok sayıda inflamatuvar medyatör için ortak reseptör özelliğini taşır. İnsandaki pankreatite ilgili olarak birçok nöro-immün interaksiyonlar günümüzde iyi anlaşılmıştır. Pankreasın inflamasyonunda geçici vanilloid tip 1 reseptörünün sentezinin arttığı gösterilmiştir. Hem CGRP hem de substans P'nin üretimi genel olarak artar. Sinir büyüme faktörü (NGF) pankreatitte en iyi anlaşılmış nörotrofin olup inflamasyonda sentezi artar. NGF, nosiseptörlerin duyarlılığını ayarlar. Deneysel olarak NGF'nin blokajı durumunda somatik ağrıda inflamasyona bağlı hiperaljezi kaybolur. Dışarıdan NGF uygulanması hayvanlarda ve insanlarda hiperaljeziyi tetikler. NGF'de geç yükselmenin bir kanıtı olarak duktal metaplazi gösterilebilir. Bir başka olası duyarlılaştırıcı tripsindir. Pankreatitteki inflamasyonun diğerlerinden farkı, bez içinde aktifleşmiş proteazların salınmasıdır. Tripsin ve diğer proteazlar duyu nöronlarında doğrudan etkiye sahip olabilirler. Proteinazın etkinleştirdiği reseptör-2 VR1 yanıtının bir duyarlılaştırıcısıdır. Bu patofizyolojik verilere göre daha çok farmakolojik zeminde olmak üzere yeni tedavi seçenekleri olasıdır.

Ağrı, insanları profesyonel tıbbi yardım aramaya en sık zorlayan belirtidir. 1979 yılında Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği tarafından ağrı, vücutta doku hasarına bağlı olarak veya olmaksızın hoş olmayan bir duygu ve davranış şeklinde tanımlanmıştır. 1968 yılında McCaffery ağrıyı "o anda tecrübe eden kişi neye ağrı derse ağrı odur, o kişi ne zaman var diyorsa ağrı o zaman vardır" şeklinde tanımlamıştır. Bu tanım, ağrı kontrolünde öncelikle

hastayı dinlemek ve inanmak gerektiğini vurgular. Ağrı, genel anlamda hastaların esenlik duygularında ve hastalığa tepkilerinde önemli bir rol oynar. Ağrı kontrolü, bu subjektif belirtinin nesnel değerlendirmesinde zorluklar da dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle sorunlu olabilir²⁷. Hastaların tanımladıkları ağrı hissini nicel olarak değerlendiren modeller geliştirilmiştir. Bunlardan birisi olan BPI-Tr (Brief Pain Inventory- Turkish version: kısa ağrı envanteri- Türk sürümü), postoperatif ağrı şiddeti ve ağrının etki değerlendirmesi için geçerli bir araçtır. Türk sürümü geliştirilirken orijinal BPI versiyonunun psikometrik özellikleri korunmuştur. (BKZ EK1) Hem hasta hem de araştırmacılar için kullanımı kolaydır ve kültürler arasında ağrı çalışması için uygundur. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmaların yürütülmesi için ve ağrı sağaltımının kalitesini değerlendirmek için kullanılabilir²⁷. BPI (brief pain inventory: kısa ağrı dökümü) ağrı şiddeti ile ilgili dört soru ve ağrının işlevler üzerine etkisini sorgulayan yedi sorudan oluşmaktadır. Hastalardan, sorgulama sırasında mevcut olan ve son 24 saatteki en şiddetli, en hafif ve ortalama ağrı düzeyleri için 0 ile 10 arasındaki ölçekte skorlama yapmaları istenir. Sıfır puan, ağrı yok, 10 puan hayal edilebilecek en şiddetli ağrıyı ifade etmektedir. Ayrıca hastalardan ağrının genel aktivite, duygu durum, yürüme yeteneği, normal çalışma, diğer insanlarla ilişkiler, uyku ve yaşamdan zevk alma duygusu üzerine etkilerinin 0 ile 10 puan arasında her biri için ayrı ayrı skorlanması istenir. Derecelendirme ölçeği üzerinde sıfır puan, ağrının bu aktivitelere etkisi olmadığını, 10 puan tam bir etkileşim olduğunu ifade eder. Ayrıca, hastalardan bir insan figürü üzerinde ağrı alanlarını bulmaları ve ağrı tedavisi sonrasında ağrıda azalma oranını tahmin etmeleri istenir. BPI, kendi kendine uygulanabilen ve kolay anlaşılır bir skorlama yöntemidir²⁷.

Akut Pankreatitte Prognozun Değerlendirmesi

Akut pankreatit geniş bir yelpazede klinik bulgularla seyrettiği için bu bulguların şiddet değerlendirmesinde nesnel olarak değerlendirilmesi zordur. İlk kez 1974 yılında Amerika'da Ranson ve arkadaşları tarafından, çoğunluğu fizik muayene bulgusu olan ölçütler arasından istatistiksel olarak anlamlı olanları seçilerek Ranson skoru oluşturulmuştur. Bu skorun 3 ve üzerinde olması şiddetli pankreatit lehinedir. (Tablo 1)

Tablo 1: Ranson Kriterleri

Başvuruda	İlk 48 saatte
Yaş>55 (Yaş>70)	Hematokritte %10 dan fazla düşüş (aynı)
Beyaz küre> 16000/mm ³ (>18000/mm ³)	6 litreden fazla sıvı sekestrasyonu (4 litre)
Kan şekeri>200 mg/dl (>220 mg/dl)	Serum kalsiyum düzeyi >8 mg/dl (aynı)
Serum Laktat Dehidrojenaz (LDH) >350 IU/L (<400 IU/L)	PaO ₂ <60 mmHg
Serum Aspartat transaminaz(AST)>250 IU/L (aynı)	Kan üre azotunda(BUN) >5 mg/dl artış (2 mg/dl)
	Baz açığı>5 mmol/L (>6)

Çok faktörlü skora sistemlerinden birisi de İmrie (Glasgow) ölçütleridir. Glasgow skorası, Ranson ölçütlerindeki madde sayısı 8'e indirilerek oluşturulmuştur. Tüm doğruluk oranı Ranson ölçütlerine benzer. Daha basit skora sistemleri de geliştirilmiş fakat uygulanabilirlikleri kanıtlanmamıştır. Hem Ranson hem de İmrie ölçütlerinin sakıncalı tarafları, hastanın başvurusundan ancak 48 saat sonra kesinleşmeleridir; bu durum öngördürücü bir sistem olarak yararlarını kısıtlar.

APACHE II skoru (BKZ EK-2) eşit derecede prognostik bilgiyi verir, hem herhangi bir zaman için, hem de koşullar değiştiğinde tekrar hesaplanabilir, anlık durumu bildirir. Tahminin doğruluğu hesabın zamanlamasına ve seçilen kestirim noktasına bağlıdır. APACHE II skorası, çeşitli çalışmalarda, başvuruda, 24. ve 48. saatlerde hesaplanan skorlar kestirim noktası 5-10 olacak şekilde kullanılmıştır. APACHE II skoru > 7 puan olarak alınırsa şiddetli akut pankreatit tahmini başvuruda, %65 duyarlılıkla (%76 özgüllük oranıyla) , 48. saatte %76 duyarlılıkla (%84 özgüllük oranıyla) öngörülebilir. Kesim noktası olarak >9 puan alınacak olursa özgüllük yükselmekte fakat duyarlılık azalmaktadır²⁸.

1992'de Atlanta'da gerçekleştirilen sempozyumda akut pankreatit için klinik tabanlı bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Bu sistem, günümüzdeki en kapsamlı değerlendirme sistemidir. Burada hedef, akut pankreatit ve komplikasyonlarının tanımı için standartların belirlenmesi ve böylece hastalığın şiddetinin ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılabilmesidir. Atlanta Sempozyumu'na göre akut pankreatit, peripankreatik dokular veya uzak

organları da içine alabilecek şekilde pankreasta bir akut inflamatuvar olay şeklinde tanımlanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2: Atlanta Sempozyumu Kriterleri

Özellik	
Organ yetmezliği	<ul style="list-style-type: none">•Şok(sistolik kan basıncı<90 mmHg)•Pulmoner yetmezlik(PaO₂<60 mmHg)•Böbrek yetmezliği(serum kreatinin düzeyi>2 mg/dl [sıvı tedavisine karşın])
Lokal Komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">•Pankreatik nekroz (3 cm'den büyük veya pankreas parankiminin %30'undan fazlası)•Pankreatik abse (Çok az [veya hiç] pankreatik nekroz içeren çevrelenmiş püy birikimi)•Pankreatik psödokist (fibröz veya granülasyon dokusu duvarı ile çevrelenmiş pankreatik sıvı)
Olumsuz prognostik bulgular	<ul style="list-style-type: none">•Apache 2 Skoru≥ 8 puan•Ranson skoru≥ 3 puan

Şiddet ölçütleri, organ yetmezliği (şok, pulmoner yetmezlik, böbrek yetmezliği) ve/veya lokal komplikasyonları (pankreatik nekroz, abse ve psödokist) içerir. Hastaneye yatışı izleyen ilk 48 saatteki klinik şiddetin erken öngördürücüleri Ranson bulguları ve APACHE 2 puanıdır. İnterstisyel pankreatit, Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de parankimde intravenöz kontrast maddenin homojen veya hafifçe heterojen olarak tutulduğu, fokal veya diffüz pankreas büyümesi olarak tanımlanmıştır. Peripankreatik yağ dokusunda puslu görünüme yol açan inflamatuvar değişiklikler olabilir. Pankreatik nekroz ise tipik olarak peripankreatik yağ nekrozuyla ilişkili olacak şekilde diffüz yada yamalı şekilde ölü pankreatik parankim olarak tanımlanmıştır. BT ile nekrozun tanı ölçütü, fokal yada diffüz olarak pankreasın %30'undan daha fazla kısmında veya 3 cm'den büyük bir alanda kontrast tutmayan, iyi sınırlı alanların varlığıdır. Pankreatik nekroz steril veya enfekte olabilir, enfekte nekroz varsa nekrotik dokuda bakteri ve/veya mantar bulunur. Ekstrapankreatik sıvı koleksiyonu, akut pankreatit esnasında pankreatik sıvının, anterior pararenal boşluklar veya başka alanlarda damar dışına kaçmasıdır. Sıvı koleksiyonları hem interstisyel hem de nekrotizan pankreatitte gözükabilir. Çoğu sıvı koleksiyonları steril kalır ve iyileşme döneminde kaybolurlar. Pankreatik psödokist, akut pankreatit, pankreatik travma veya kronik pankreatit sonucunda, pankreatik sıvının non-epitelize duvar ile sınırlandırılmış olarak birikimidir. Granülasyon ve fibröz doku

birleşiminden oluşan iyi tanımlanmış duvarın gelişimi için akut pankreatitin başlangıcından itibaren en az 4 haftalık bir dönemin gerekli olduğuna inanılır. Pankreatik psödokistler önemli miktarda pankreatik enzimleri içerir ve genellikle sterildirler. Atlanta sempozyumuna göre enfekte bir pankreatik psödokist pankreatik abse olarak adlandırılmalıdır. Hafif akut pankreatit, minimal organ disfonksiyonu ve tamamen düzelme ile giden pankreatit şeklinde tanımlanmıştır. Şiddetli pankreatit, organ yetmezliği ve / veya lokal komplikasyonlarla ilişkili (nekroz, abse, psödokist) pankreatit olarak tanımlanmıştır. Organ yetmezliği, şok, pulmoner yetmezlik, böbrek yetmezliği veya gastrointestinal kanama olarak tanımlanmıştır. Bunlara ek olarak, şiddetli akut pankreatitte gözlenen sistemik komplikasyonlar, dissemine koagülasyon (platelet < 100000 / mm³, fibrinojen < 100mg / dl, fibrin yıkım ürünleri > 80 mg/ml) ya da şiddetli metabolik bozukluklardır (örneğin serum kalsiyumu <=7.5/ dl)²⁹.

Tablo 3: Balthazar Sınıflaması

Derece	BT Bulguları
A	Normal
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, kenar düzensizlikleri ve düzenli olmayan attenüasyon)
C	Derece Bdeki pankreatik gland anormallikleri ile birlikte peripankreatik inflamasyon
D	Derece C ve tek bir alanda sıvı birikimi
E	DereceC ve 2 ya da daha fazla alanda sıvı birikimi ve/veya pankreas içinde veya bitişiğinde gaz

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine Nisan 2011-Nisan 2012 döneminde başvuran ve akut pankreatit tanısıyla kliniğe yatırılan, çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan, ardışık hastalar çalışmaya alındı. Kliniğe kabulün ardından, hastalara çalışmayla ilgili bilgi verildi, onamları alındı. Çalışma planlanırken Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 07/04/2011 tarih ve 2011/71 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

Hastaların yatışı sırasında boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplandı. Hastalara ait yaşamsal bulgular 24 saatlik aralıklarla kaydedildi.

Hastalara 1mg/kg/doz, günlük en fazla 400 mg olacak şekilde ağrı oldukça Meperidin intravenöz olarak uygulandı. Analjezik amaçlı kullanılan, günlük ve toplam Meperidin dozları kaydedildi.

Hastalardan yatışları sırasında ve takip eden günlerde günlük olarak önceki 24 saatlik süreçte ağrı hissettiği dönemlerle ilgili olarak kısa ağrı dökümü formunu doldurmaları istendi. Hastalardan, ayrıca her ağrı atağı sırasında da bu formu doldurmaları istendi. (BKZ: Ek-1)

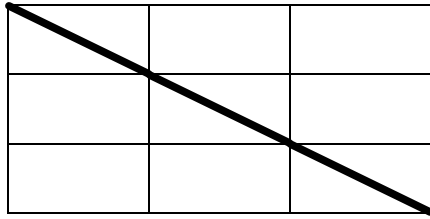
Kısa ağrı dökümü formu, her hastanın kliniğe kabulü sırasında uygulayıcı (Dr Serkan Yaraş) tarafından hastaya tanıtıldı, günlük olarak hastalar formları doldurdu. Ağrı atakları oldukça hastaların formları tekrar doldurmaları mesai saatleri içinde uygulayıcı tarafından, mesai saatleri dışında klinik nöbetçi doktoru tarafından sağlandı.

Hastalık seyri boyunca ağrı şiddetinin zamanla değişimine göre; sürekli azalan, sürekli artan, önce artıp sonra azalan, önce azalıp sonra artan ve sabit seyreden olmak üzere 5 farklı ağrı seyri belirlendi. Bu seyir çeşitlerine göre hastalar gruplandırıldı. (Şekil 1)

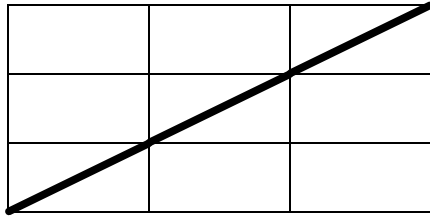
Görsel ve işitsel sorunları nedeniyle iletişim kurulamayan hastalar, Türkçe bilmeyen hastalar ve kronik pankreatitin akut atağı nedeniyle yatırılan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastaların düzenli olarak tam kan sayımı, C- reaktif protein, üre, kreatinin, amilaz, lipaz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kalsiyum, total ve direkt bilirubin düzeyleri ölçüldü ve kaydedildi. Ağızdan beslenmenin durdurulmasına bağlı olarak düzeyleri düşük çıkabileceğinden

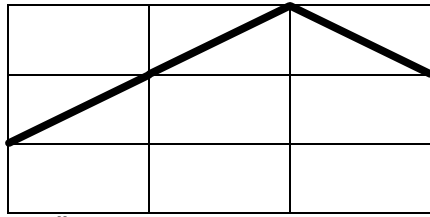
serum lipid parametreleri, ilk yatış sırasında alınan serum örneğinden çalışıldı. Hastalar için başvuru sırasında ve 48. saatte Ranson skoru hesaplandı. APACHE-2 ve APACHE-O skorları hesaplandı. Akut pankreatitin sistemik inflamatuvar etkileri bilindiğinden, hastalar, yatışları süresince sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliği sendromu açısından değerlendirildi. Ultrasonografik olarak şüpheli görülen olgularla, Ranson, APACHE 2-O ve Atlanta kriterleri açısından şiddetli pankreatit saptanan ve klinik ve laboratuvar tablolarında ağırlaşma saptanan hastalara yatışı izleyen 72. saatte pankreatik nekroz araştırmak üzere bilgisayarlı tomografi uygulandı. Tomografik bulgularla bu hastalar Balthazar sınıflamasına göre sınıflandırıldı.



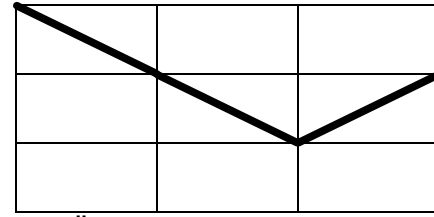
a) Sürekli Azalan Ağrı



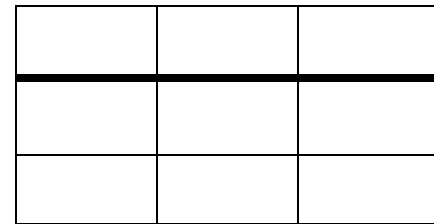
b) Sürekli Artan Ağrı



c) Önce Artan Sonra Azalan Ağrı



d) Önce Azalan Sonra Artan Ağrı



e) Sabit Ağrı

Şekil1: Hastalık Süresince Ağrı Seyri Örüntüleri

İstatistik Analiz

Parametrelerin normal dağılıma uygunluk testi için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri, uymayan veriler için medyan ve yüzdelik değerleri verildi. Kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde değerleri verildi. Hafif ve

Ağır pankreatitli hastaların parametre ortalamaları arasında fark olup olmadığının kontrolüne normal dağılıma uyan parametrelerde Student t testi ile uymayan parametrelerde ise Mann Whitney U testi ile bakıldı. Alkol, sigara kullanımı gibi kategorik yapıdaki veriler ile hastalık arasındaki ilişkiye ki kare analizi ile bakıldı. Ağrının şiddeti ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiye korelasyon katsayısı ile bakıldı. Parametrelerin her birinin tek tek Hafif ve Ağır pankreatitli hastaları ayırt etmedeki gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Ayrıca bütün parametrelerin bir arada Hafif ve Ağır pankreatitli hastaları ayırt etmedeki başarısına Classification Tree analizi ile bakıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 ve Statistica 7.0 paket programları kullanıldı.

BULGULAR

Nisan 2011- Nisan 2012 döneminde Mersin Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniği'nde toplam 657 hasta yatarak tedavi gördü. Bunlardan 112 hastaya (%17,04) Akut Pankreatit tanısı konuldu. Akut pankreatitli hastalardan çalışmaya toplam 100 hasta alındı. (Şekil 2: Çalışma Grubunun Oluşturulması) Olguların yaş ortalaması 52,79 yaş saptandı. Hastaların cinsiyet dağılımı %47 erkek, %53 kadındı. Akut pankreatit etyolojisine göre biliyer kaynaklı olanlar tüm hastaların %82 sini oluşturuyordu. Biliyer dışı kaynaklı olan hastaların beşinde alkol kullanımı öyküsü, birinde ilaca bağlı pankreatit (Azatiopurin, eşlik eden Crohn hastalığı için), bir hastada hiperlipidemi (serum trigliserid düzeyi:1141 mg/dl) saptanırken 11 hastada altta yatan etiyolojik neden saptanmadı. Biliyer kaynaklı olan hastaların 2'sine ERCP uygulanmıştı.

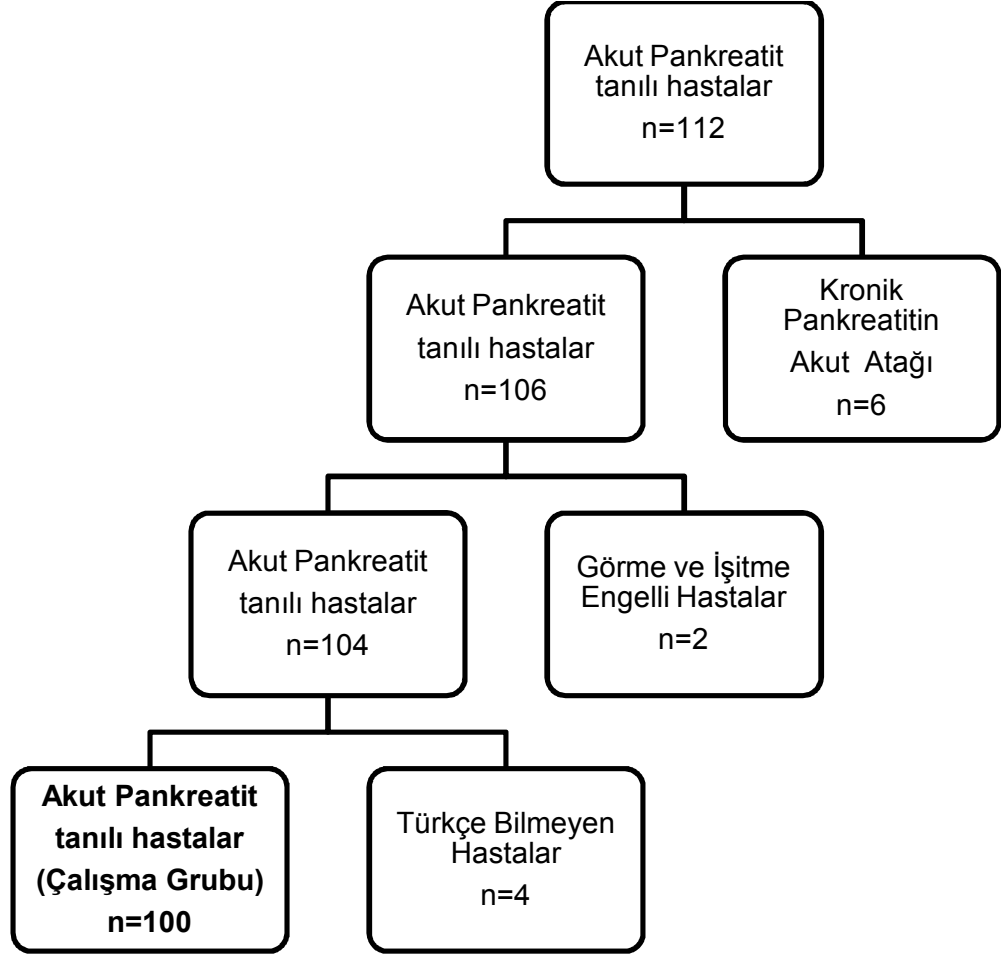
Ranson 0. saat ölçütlerine göre 74 hastada (%74) <3 puanla hafif pankreatit , 26 hastada (%26) ≥3 puanla şiddetli pankreatit vardı. Ranson 48. saat ölçütlerine göre hastaların 62'sinde (%62) <3 puanla hafif, 38'inde ≥3 puanla şiddetli pankreatit saptandı.

APACHE 2 skoru hastaların 84'ünde (%84) < 8 puan, 16 hastada (%16) ≥8 puan hesaplandı. APACHE-O skoru göre 78 hastada (%78) < 8 puan, 22 hastada (%22) ≥8 puan hesaplandı.

6 hastada (%6) BT ile pankreatik nekroz saptandı. Bunların tamamında Ranson skoru başvuru ve 48. saatte ≥3 puandı. Bu 6 hastanın sadece birinde APACHE 2 ve APACHE O hesaplaması ≥8 puan saptandı (sırasıyla 9 ve 11 puan), diğer 5 hastada skor 8 puandan düşüktü.

96 hasta (%96) şifa ile taburcu oldu, 2 hastaya (%2) pankreatik nekrozektomi uygulandı, 2 hastada (%2) çoklu organ yetmezliği nedeniyle eksitus oldu.

Hastalık seyri boyunca 87 (%87) hastada ağrı seyri örüntüsü sürekli azalan, 1 hastada (%1) önce artan sonra azalan, 9 hastada (%9) önce azalan sonra artan, 3 hastada ise sabit seyreden ağrı biçimine uyuyordu.



Şekil 2: Çalışma Grubunun Oluşturulması

Atlanta hafif ve şiddetli grupları arasında hastalara ait kısa ağrı dökümünden elde edilen günlük en şiddetli ve günlük ortalama ağrı düzeyleri açısından numerik olarak fark saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo 4) Ranson, Apache 2, Apache O'ya göre ayrı ayrı sınıflandırıldığında da günlük en şiddetli ve günlük ortalama ağrı düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ağrının seyri açısından sabit ağrı, zamanla artan ağrı, zamanla azalan ağrı, önce azalıp sonra artan ağrı ve önce artıp sonra azalan ağrı seyirleriyle . Ranson, Apache 2, Apache O ve Atlanta hafif ve şiddetli grupları arasında ilişki saptanmadı.(Aşağıdaki tabloda sunulan ortalama değerler, kısa ağrı dökümünde vizuel analog skala ile 10 puan üzerinden verilmiştir.)(Tablo 4)

Tablo 4: Ağrı Düzeyleri ile Atlanta Sınıflamasının Karşılaştırılması

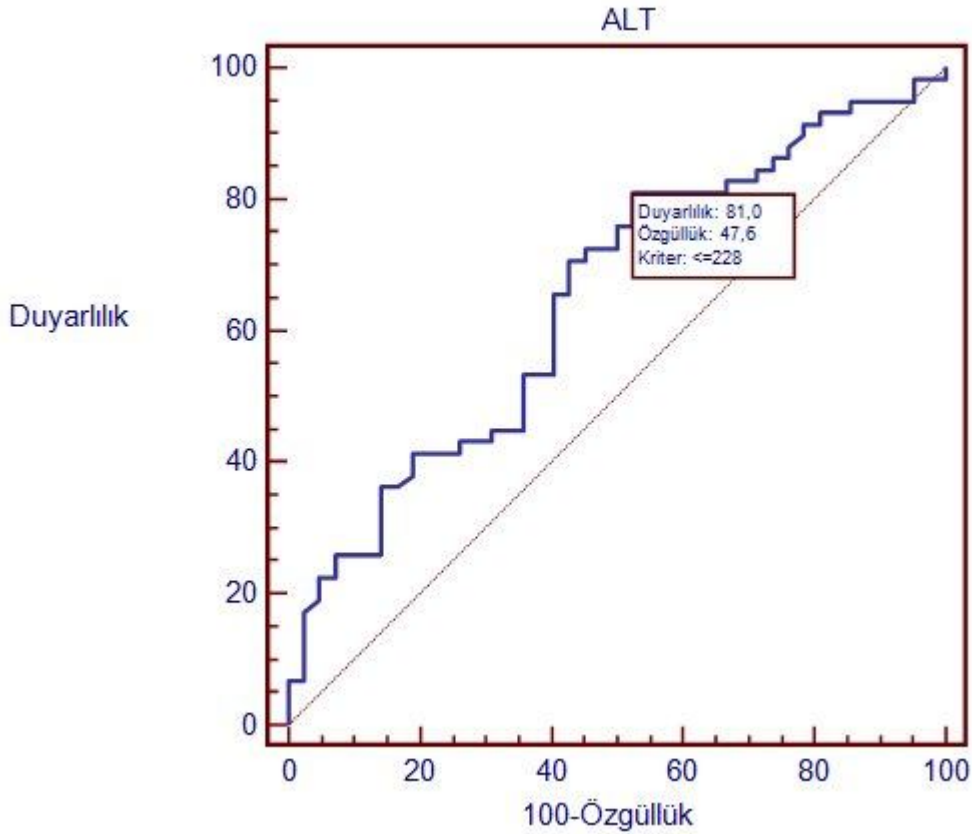
	Atlanta- hafif		Atlanta- şiddetli		p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
En şiddetli ağrı- 1. gün	8.9138	2.04583	9.0714	1.09082	0.651
En şiddetli ağrı- 2. gün	4.5965	2.64480	5.0244	2.65977	0.433
En şiddetli ağrı- 3. gün	2.5909	2.18151	3.8000	2.86958	0.056
En şiddetli ağrı- 4. gün	2.5000	2.78193	4.0000	2.94392	0.117
En şiddetli ağrı- 5. gün	1.4286	1.81265	4.5000	5.25991	0.332
Ortalama ağrı - 1.gün	5.7414	1.94269	6.4286	1.71283	0.070
Ortalama ağrı – 2.gün	2.8596	1.95885	3.3659	2.37441	0.251
Ortalama ağrı – 3.gün	1.6977	1.79331	2.4000	2.09433	0.129
Ortalama ağrı – 4.gün	1.4783	1.90381	2.3125	1.99060	0.195
Ortalama ağrı - 5.gün	0.8571	1.06904	3.5000	4.04145	0.284

Biliyer ve non-biliyer pankreatitli hastalar ağrı şiddetleri açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında ilk 4 güne ait en şiddetli ve ortalama ağrı düzeyleri (Vizüel Analog Skala 0-10 arası) açısından fark saptanmadı.(Tablo 5) Hasta yaşı parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0011$) . Eğri altında kalan alan $ROC=0.680$ 'dir. Kesim değeri olarak 53 olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre 53 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif olarak sınıflanmıştır.

ALT parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0082$) . Eğri altında kalan alan $ROC=0.649$ 'du. Kesim değeri olarak 228 olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre ALT düzeyi 228 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif olarak sınıflanmıştır.(Şekil 3)

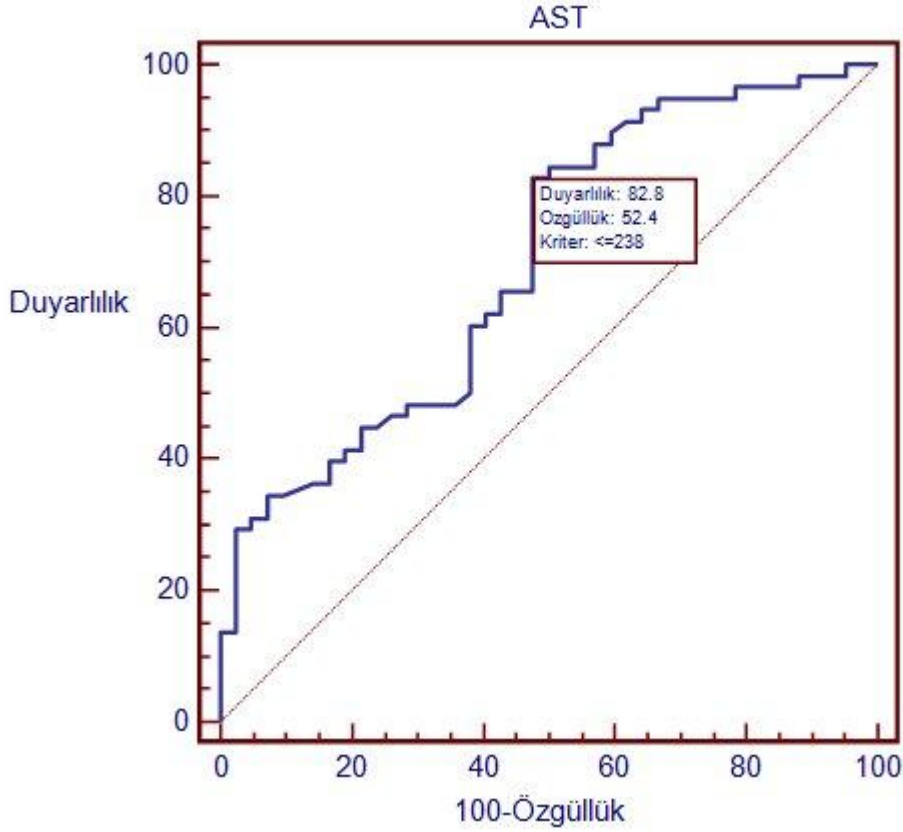
Tablo 5: Biliyer -Non Biliyer Kaynaklı Akut Pankreatitli Hastaların Ağrı Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Biliyer		Non Biliyer		p
	Ortalama	s.sapma	Ortalama	s.sapma	
En şiddetli ağrı- 1. gün	8.96	1.74	9.06	1.59	0.837
En şiddetli ağrı- 2. gün	4.69	2.53	5.17	3.15	0.490
En şiddetli ağrı- 3. gün	3.07	2.56	3.13	2.53	0.930
En şiddetli ağrı- 4. gün	3.04	2.60	3.25	3.65	0.834
Ortalama ağrı - 1.gün	5.88	1.76	6.72	2.24	0.083
Ortalama ağrı - 2.gün	3.00	2.07	3.39	2.50	0.490
Ortalama ağrı - 3.gün	1.95	1.88	2.13	2.23	0.744
Ortalama ağrı - 4.gün	1.74	1.85	2.00	2.26	0.708



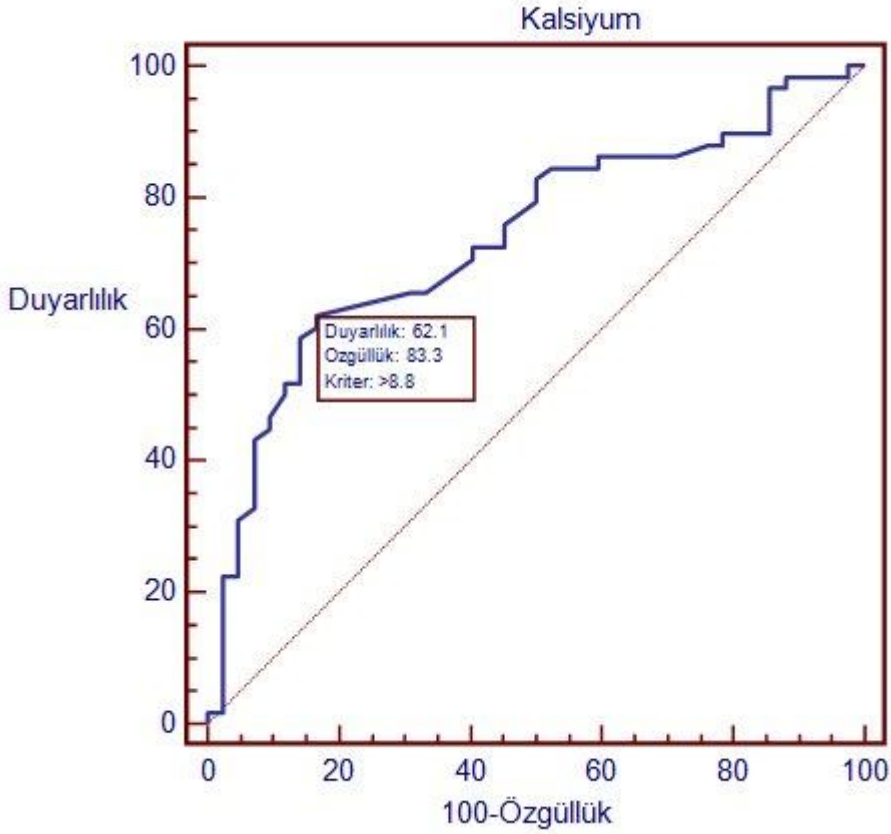
Şekil 3: ALT parametresi için ROC analizi

AST parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0002$) . Eğri altında kalan alan ROC=0.699'dir. Kesim değeri olarak 238 olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre ast 238 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif olarak sınıflanmıştır.(Şekil 4)



Şekil 4: AST parametresi için ROC analizi

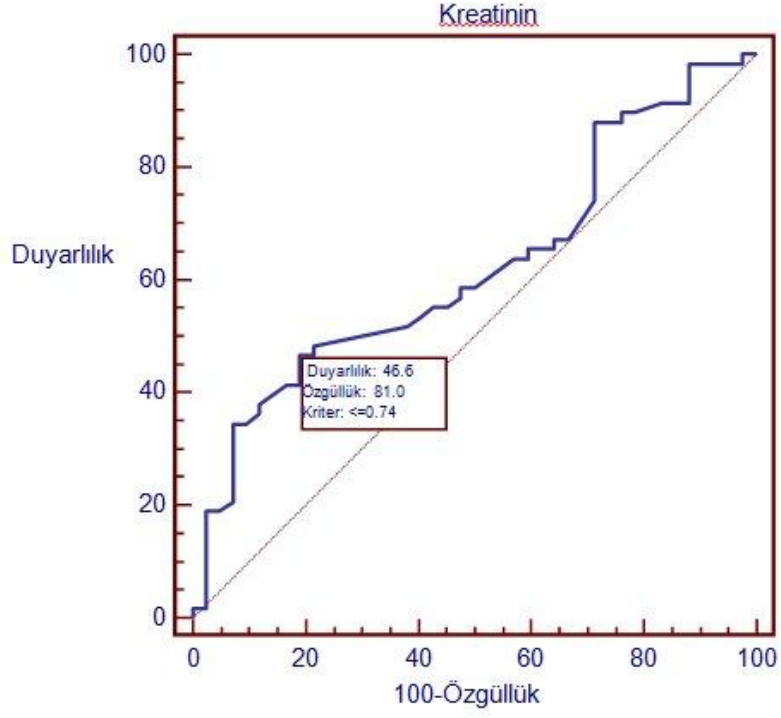
Serum kalsiyum düzeyi parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0001$). Eğri altında kalan alan ROC=0.738'di. Kesim değeri 8.8 mg/dl olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre Kalsiyum: 8.8 mg/dl ve üzerindeki bireyler hafif, altındaki bireyler ise ağır olarak sınıflanmıştır. (Şekil 5)



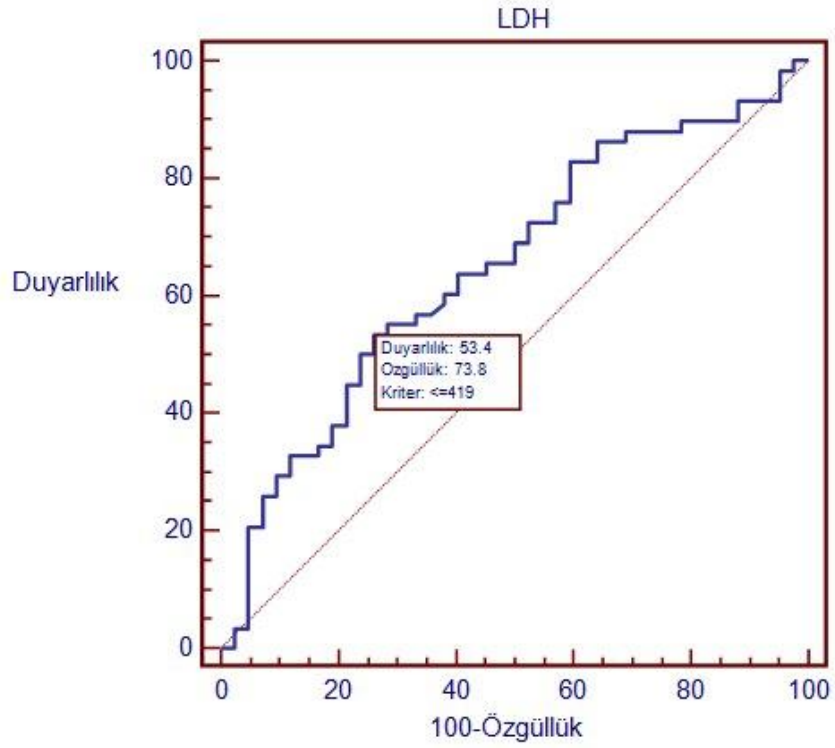
Şekil 5:Serum Kalsiyum parametresi için ROC analizi

Serum kreatinini parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0330$) . Eğri altında kalan alan ROC=0.622'dir. Kesim değeri olarak 0.74 olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre Kreatin0.74 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif olarak sınıflanmıştır. (Şekil 6)

LDH parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0084$) . Eğri altında kalan alan ROC=0.649'dir. Kesim değeri olarak 419 olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre LDH 419 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif olarak sınıflanmıştır. (Şekil 7)

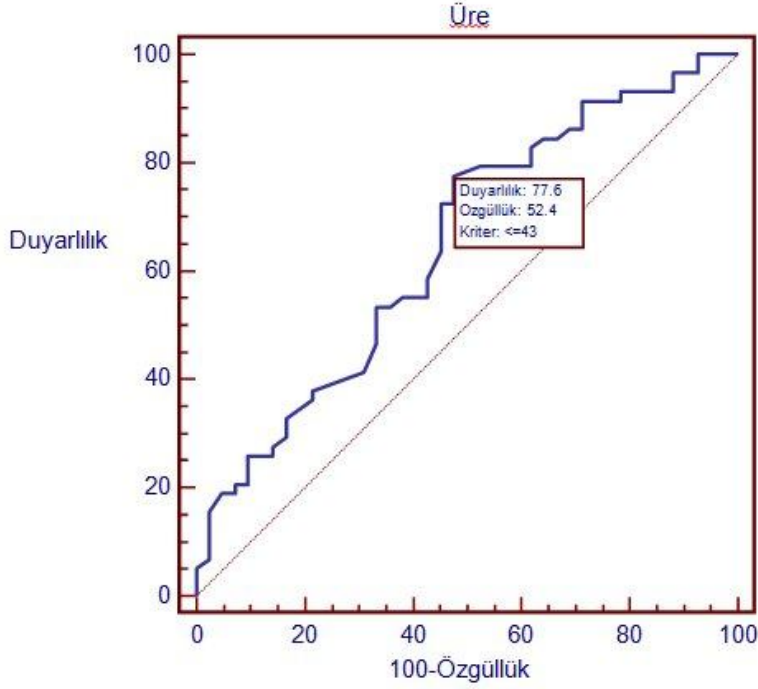


Şekil 6:Serum Kreatinin parametresi için ROC analizi



Şekil 7:Serum LDH parametresi için ROC analizi

Üre parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Değişkeninin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. ($p=0.0090$) . Eğri altında kalan alan ROC=0.648'dir. Kesim değeri olarak 43 olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre Üre 43 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif olarak sınıflanmıştır. (Şekil 8)



Şekil 8: Serum Üre parametresi için ROC analizi

Serum amilaz, lipaz, total ve direkt bilirubin, trigliserid, LDL ,total kolesterol parametrelerinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücü olmadığı saptandı. (Tablo 6)

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve çoklu organ yetmezliği sendromu bulguları açısından varlığı açısından Ranson, Apache 2, Apache O ve Atlanta sınıflamalarına göre hafif ve şiddetli grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 7)

Tablo 6: Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerin ROC Analizleri

	ROC	p	Kestirim düzeyi	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI
ALT	0.649	0.0082	≤228	81.03	68.6 - 90.1	47.62	32.0 - 63.6
AST	0.699	0.0002	≤238	82.76	70.6 - 91.4	52.38	36.4 - 68.0
Kalsiyum	0.738	0.0001	>8.8	62.07	48.4 - 74.5	83.33	68.6 - 93.0
Kreatinin	0.622	0.0330	≤0.74	46.55	33.3 - 60.1	80.95	65.9 - 91.4
LDH	0.649	0.0084	≤419	53.45	39.9 - 66.7	73.81	58.0 - 86.1
Üre	0.648	0.0090	≤43	77.59	64.7 - 87.5	52.38	36.4 - 68.0
Yaş	0.680	0.0011	≤53	55.17	41.5 - 68.3	78.57	63.2 - 89.7
Amilaz	0.494	0.9248	≤588	29.31	18.1 - 42.7	90.48	77.4 - 97.3
Lipaz	0.574	0.1978	>3629	43.10	30.2 - 56.8	78.57	63.2 - 89.7
CRP	0.589	0.1240	≤159	81.03	68.6 - 90.1	42.86	27.7 - 59.0
Total Billirubin	0.598	0.0914	≤0.78	43.10	30.2 - 56.8	85.71	71.4 - 94.5
Direkt Billirubin	0.599	0.0873	≤0.21	41.38	28.6 - 55.1	85.71	71.4 - 94.5
LDL	0.616	0.1139	>117	47.06	29.8 - 64.9	80.00	59.3 - 93.1
Total Kolesterol	0.636	0.0577	>165	62.86	44.9 - 78.5	64.00	42.5 - 82.0
Trigliserid	0.519	0.8040	>62	85.71	69.7 - 95.1	28.00	12.1 - 49.4

Tablo 7: Atlanta Sınıflamasına göre ile SIRS ve MODS karşılaştırılması

	Atlanta Sınıflaması (hafif)		Atlanta Sınıflaması (şiddetli)		p
	n	%	n	%	
SIRS yok	43	74.1	29	69.0	0.576
SIRS var	15	25.9	13	31.0	
MODS yok	57	98.3	41	97.6	0.818
MODS var	1	1.7	1	2.4	

Hastaların günlük olarak aldığı sıvı-çıkardığı idrar miktarı ile Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli sınıflaması arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca, yatış sırasında günlük sıvı alımı 4 lt'den fazla ve az olan hastalar gruplandırıldığında, her iki grup arasında Atlanta sınıflaması açısından farklılık saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 8: Atlanta Sınıflamasına göre Aldığı-Çıkardığı Karşılaştırması

Atlanta Sınıflaması	Hafif		Şiddetli		p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
Aldığı-Çıkardığı farkı (ml)					
1.gün	917.75	780.45	1103.10	1135.41	0.385
2.gün	1213.16	802.63	1205.26	890.15	0.966
3.gün	1121.95	614.21	972.37	973.84	0.482
4.gün	1150.00	776.25	897.53	1008.71	0.359

SIRS bulguları varlığı ile pankreatik nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı şekilde SIRS bulguları varlığı ile Ranson, Apache 2, Apache O ve Atlanta sınıflamaları arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.(Tablo 9)

Tablo 9: SIRS ile nekroz karşılaştırması

	Nekroz yok		Nekroz var		p
	n	%	n	%	
SIRS yok	69	73.4	3	50	0.345
SIRS var	25	26.6	3	50	

Pankreatik nekrozu olan hastalar yeterli sayıda olmadığı için; hissedilen en şiddetli ağrı düzeyi, ortalama ağrı düzeyi, vücut kitle indeksi, CRP düzeyi ve günlük değişimi, kreatinin düzeyi ve günlük değişiminin pankreatik nekroz için öngördürücü olup olmadığına yönelik istatistiksel analiz yapılmadı.

Tablo10: Hafif ve Ağır Pankreatitli Hastaların CRP düzeyleri karşılaştırılması

	CRP 0		CRP 24		CRP 48		p
	Ortalama	s.sapma	Ortalama	s.sapma	Ortalama	s.sapma	
Hafif Pankreatit	25.62	43.63	67.89	75.63	141.45	273.73	<0.001
Ağır Pankreatit	51.54	83.61	92.84	89.52	102.75	91.27	<0.001
p	0.111		0.169		0.442		

Atlanta sınıflamasına göre hafif ve ağır pankreatiti olan hastalarda 0.saat, 24. saat ve 48. saate ait CRP ortalama değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı.(sırasıyla p=0.111, p=0.169, p=0.442)(Tablo 10)
Çalışmaya katılan hasta grubunda psödokist görülme sıklığı %2 olarak saptandı. Toplam 6 hastada (%6) pankreatik nekroz gelişti.

Atlanta sınıflamasına göre hafif ve ağır pankreatiti olan hastalarda ağrının yatış süresince seyri açısından düzeni açısından farklılık saptanmadı. (p=0.117)

Tablo11: Hafif ve Ağır Pankreatitli Hastaların hastalık seyri boyunca ağrı düzeyi seyrinin karşılaştırılması

Ağrının Seyri	Atlanta-Hafif Pankreatit	Atlanta-Şiddetli Pankreatit	
Sürekli Azalan	52	35	p=0.117
Sürekli Artan	0	0	
Önce Artan Sonra Azalan	1	0	
Önce Azalan Sonra Artan	4	5	
Sabit Seyreden	1	2	

TARTIŞMA

Hasarlı pankreas dokusundan ve ödem sonucunda pankreas kapsülünün gerilmesinden kaynaklanan ağrı uyarısı C lifleriyle visseral ağrı olarak veya A-delta lifleriyle somatik ağrı olarak medulla spinalise ulaşır. Akut pankreatitte izlenen üst karın ağrısının mekanizması çok karışıktır, çünkü bu ağrı hem visseral hem somatik ve hem de yansıyan ağrıyı içerir. Ağrı her ne kadar subjektif bir belirti olsa da akut pankreatitte inflamasyona bağlı geliştiği için inflamasyon şiddeti ile ilişkili olabilir. Çalışmanın en önemli amaçlarından biri olan günlük en şiddetli ağrı düzeyleri ile hastalığın şiddeti (Atlanta Sempozyumu ölçütlerine göre) arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışma boyunca hastaların düzenli olarak sorgulanarak ihtiyaç halinde intravenöz Meperidin uygulanması (olmazsa olmaz bir gereksinimdi) ağrı düzeyi için nesneliği bozan bir etken olabilir. Hastalar ağrıyı hissettiği anda ağrı kesici ilaç talep ettikleri için ağrının en üst düzeye ulaşması bu yolla engellenmiş olabilir. Bazı hastalarda en şiddetli ağrı düzeyleri bu nedenle olduğundan daha düşük belirtilmiş olabilir.

Günlük ortalama ağrı düzeyleri açısından da, Atlanta hafif ve şiddetli hastalar arasında farklılık saptanmadı. Bu durum da ağrının nesnel olarak değerlendirilmesindeki zorluklardan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca ortalama ağrı düzeyi o güne ait en şiddetli ve en hafif ağrının ortalaması olarak en şiddetli ağrıyla genellikle paralellik gösteriyordu.

Ağrının zamanla değişimi, bireysel farklılıkları gidereceğini düşündüğümüz için çalışmaya eklediğimiz bir parametreydi. Buna göre hastalar günlük ortalama ağrı düzeyinin klinikte yatış süresince seyrine göre sabit, önce artan sonra azalan, önce azalan sonra artan, sürekli artan ve sürekli azalan özelliklerde olmak üzere 5 gruba ayrılmıştı. Atlanta hafif ve şiddetli grupları arasında bu parametre açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11). Hem hafif, hem de şiddetli gruplarda en sık görülen ağrı düzeni sürekli azalan vasıftaydı. Tıbbi olarak şifa sağlanan bir hastalıkta, hastalık belirtilerinin zamanla azalıyor olması doğaldır. Ağrı akut pankreatitte birincil olarak inflamasyona bağlı olduğu için inflamasyon geriledikçe ağrı da azalacaktır. Pankreatitin histolojik olarak daha şiddetli inflamasyonla seyrettiği nekrotizan pankreatitte sitokinlerin olasılıkla daha aktif olması ve ağrının zamanla

azalmaması hatta artması akla gelir. Bizim çalışmamızda pankreatik nekroz saptanan hasta sayısı yetersiz olduğu için bu grupla nekrozu olmayan diğer hastalar ağrı seyri açısından karşılaştırılmadı. Belki daha fazla hasta sayısıyla aynı çalışma tekrarlanırsa anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Günümüzde akut pankreatit için dünyada en çok kabul görmüş analjezikler opioid ajanlar olmasına karşın özellikle barsak motilitesini bozarak bakteriyel translokasyon olasılığı dahil önemli yan etkileri bilinmektedir. Lokal anestezipler infamatuvar yolaklar üzerinde birçok aşamada etkili olarak güçlü antienflamatuvar etki gösterirler. İn vitro koşullarda prokainin fosfolipaz A2 yi inhibe edebildiği gösterilmiştir. Lokal anestetiklerden özellikle prokainin sistemik olarak kullanılarak başarılı bulunduğu çalışmalar vardır, Bu çalışmalardan birisinde 2gr/gün prokain sistemik uygulanan grup plasebo grubuyla karşılaştırıldığında yeterli analjezik etkinlik, ek analjezik gereksinimi ve 2 haftalık süreçte hastaneye tekrar yatış açısından karşılaştırıldığında, ilaç uygulanan grupta anlamlı olarak daha olumlu sonuçlar saptanmıştır. Bizim çalışmamız süresince hastalara analjezik olarak intravenöz meperidin uygulandı. Atlanta ölçütlerine göre hafif ve şiddetli grupları, yatış süresince uygulanan günlük ve toplam meperidin dozları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. İlk yatış günü kullanılan meperidin dozu açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık vardı, şiddetli pankreatiti olan hastalarda daha yüksek dozda meperidin uygulandı. Bu durum inflamasyonun daha şiddetli olan hastalarda hem klinik hem de laboratuvar bulgularının paralel seyretmesine bağlı olabilir.

İlginç olarak vücut kitle indeksi yükseldikçe yatışın ilk gününde uygulanan meperidin dozunun artmasıydı. Bu durum, kilolu hastaların ağrı eşiklerinin daha düşük olabilir şeklinde yorumlanabileceği gibi, vücut ağırlığına bağlı olarak daha yüksek dozda ilaç kullanımından kaynaklanıyor olabilir. Meperidin dozu ile ilgili olarak cinsiyet ve yaş açısından farklılık saptanmadı.

Çalışmanın ikinci amacı Atlanta ölçütlerine göre şiddetli hastaları öngördürecek olası klinik ve biyokimyasal ölçütlerin araştırılmasıydı. Bu amaçla yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, biyokimyasal parametreler,

hastaların günlük aldıkları sıvı- çıkardıkları idrar miktarı gibi parametrelerin Atlanta sınıflaması ile aralarında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Nekroz öngördürücülerini saptamak için aynı parametreler açısından nekroz olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılık da araştırılmak amaçlanmıştı; nekrozu olan hasta grubu küçük olduğu için (n=6), bu analiz yapılamadı.

Bizim çalışmamızda ALT parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücü ROC analizi ile incelendiğinde ALT düzeyi 228 ve üzerinde olan bireyler ağır , altında olan bireyler hafif pankreatit grubunda yer aldı. Literatürde serum ALT düzeyinin akut pankreatitte bir şiddet belirteci olarak tanımlayan çalışmaya rastlanmadı. Daha çok karaciğer hücrelerine özgül olan ALT, çalışma hastalarının çoğunda biliyer pankreatit olmasından dolayı biliyer hastalığa bağlı olarak yüksek saptanmış olabilir.

Serum kreatinin düzeyinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücü için yapılan ROC analizinde kesim değeri 0.74 mg/dl olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre kreatinin 0.74 mg/dl ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif pankreatit grubunda yer aldı.

Üre parametresinin Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit üzerindeki ayırma gücü için yapılan ROC analizinde kesim değeri 43 mg/dl olarak anlamlı bulundu. Bu modele göre üre 43 ve üzerindeki bireyler ağır, altındaki bireyler ise hafif pankreatit grubunda yer aldı. Hemokonsantrasyon plazma hacminde düşüş yansıtır ve yüksek hematokrit (Hct) düzeyleri ile gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda hematokrit düzeyinin % 44 ve üzerinde olması pankreatik nekroz gelişimiyle ilişkili gösterilmiştir³⁰. Kan üre azotu (BUN) artışı, Ranson ölçütleri bileşenlerinden biri olarak , hastanın sıvı durumunu tahmininde kreatinin (Cr) seviyesi ölçümleri ile birleştirilir. Ancak, BUN düzeyleri hafif intravasküler volüm değişikliklerine duyarlıdır. Damar içi volüm kayıpları ve visseral kan akımını azaltan stres yanıtı hem pankreatik nekroza hem de serum kreatinin düzeyinde artışa yol açabilir³¹.

1992 Atlanta konsensus konferansında akut pankreatit hafif ve şiddetli olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Akut pankreatitin klinik sınıflandırması için Atlanta ölçütleri dünya çapında standart olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamada,

tanımlama ve zamanlama açısından iki sınırlama mevcuttur. Birincisi şiddetli akut pankreatit, organ yetmezliği ve/veya lokal komplikasyonlarla giden pankreatit olarak tanımlanmıştır. Bazı hastalarda geçici organ yetmezliği olup, bu hastalar hafif bir seyir gösterirler, erken dönemde iyileşirler ve kısa sürede hastaneden taburcu olurlar. Yine de Atlanta sınıflamasında şiddetli gibi değerlendirilir. Çoğu hasta için şiddetli ve hafif ayırımı net olarak yapılmakla birlikte geçici şiddetli hastalığı olan bu hastalar sınıflamada sorun oluşturmaktadır. Atlanta ölçütleri geçici ile kalıcı organ yetmezliğini ayırt edemez. Geçici olanda prognoz iyidir, kalıcı olarda prognoz kötüdür²³. Bu durum, gözlemciler arasında farklı yorumlamalara yol açmakta ve klinikler arasında hastalık şiddeti açısından karşılaştırma yapılmasında sakıncalar doğmaktadır. Bizim çalışmamızda akut pankreatit nedeniyle kaybedilen iki hastada da çoklu organ yetmezliği yatışı izleyen ilk 48 saatte ortaya çıktı. Her iki hastada da solunum yetmezliğinin eşlik etmekteydi. Pankreatik nekrozu olan 6 hastanın tamamında Ranson skoru 3 puan ve üzerindeydi, APACHE 2 skorlaması bu hastalardan 5'inde 8 puanın altında, 1 hastada 8 puanın üzerindedir. Tüm 6 hasta da Atlanta ölçütlerine göre şiddetli gruptaydı. Hasta sayısı az olduğu için nekrozu olan bu 6 hastaya yönelik istatistiksel analizler uygulanamadı.

Atlanta sınıflaması, hastaları akut atak sonunda sınıflandırmakta olup atak başlangıcında prognoz belirlenmesine yardımcı olmaz³². Atlanta ölçütleri hem Ranson hem de APACHE 2 skorlama sistemlerini de içerir. Ranson, Atlanta ve APACHE 2 kriterlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada APACHE 2 ile Ranson skorları arasında iyi bir korelasyon izlenmiştir. Buna karşın bu iki değerlendirme sistemi için 48 saatlik bir sürenin geçmiş olması gerekmektedir. APACHE 2 skoru başvuruda daha üstündür çünkü anında hesaplanabilir. APACHE 2 skoru 8 veya üstünde olan hastalar diğer hastalara göre yoğun bakım ünitesine daha uzun süre gereksinim duymakla birlikte toplam hastanede yatış süresinde bu durum etkisiz bulunmuştur. Organ yetmezliği açısından APACHE 2 skoru arasında sabit bir ilişki saptanmamıştır; skoru yüksek olan hastalarda böbrek yetmezliği daha sık izlenmekle birlikte bu durum hastanın diyalize ihtiyacı olduğu anlamına gelmez. Bu grupta solunum yetmezliği daha sık görülmemekle birlikte ventilasyon daha sık uygulanmıştır.

Bu çalışmada cerrahi gereksinimi (örneğin nekrozektomi) üzerinde APACHE 2 skoru etkisiz bulunmakla birlikte yüksek skorlu hastalarda ölüm olasılığı beklendiği gibi yüksek olacaktır. Sonuç olarak APACHE 2 skoru 8'den yüksek olan hastalarda komplikasyonlar ve ölüm daha sık izlenmektedir³³.

Şiddetli sistemik hastalığı olan hastaların seyrini belirlemek üzere geliştirilmiş olan APACHE 2 skorumasında, sonucu >8 puan olan akut pankreatit hastalarında %75 duyarlılık ve %92 özgüllükte şiddetli hastalık saptanmaktadır³⁴. Buna karşın şiddetin tanımı çalışmadan çalışmaya değişebildiği için ve hesaplamada kullanılan kriterlerin başvuruadaki değerlere veya zirve değerlere göre yapılması durumunda farklı sonuçlar elde edileceği açıktır.

Bizim çalışmamızda 5 hastada (%5) akut pankreatitin nedeni olarak alkol saptandı. 11 hastada alkol kullanma öyküsü veriyordu. Alkole bağlı akut pankreatitli hastalarla diğer hastalar arasında Atlanta sınıflaması açısından farklılık saptanmadı. Alkol aşırı tüketimi akut ve kronik pankreatitin en sık nedenlerinden birisidir. Toplumda alkol kullanımının yaygın olmasına karşın bunların az kısmında pankreatit gelişir. Hayvanların alkole beslendiği deneylerde de çoğunlukla pankreatit gelişmez^{35,36}. Alkol aşırı kullanımının, yangı, nekroz ve tripsin etkinleşmesi nedeniyle pankreatite eğilim oluşturduğu deneysel hayvan örneklerinde gösterilmiştir. Etanol asiner hücrelerin nükleer faktör kappa B (NFkB) etkinleşmesi üzerinden inflamatuvar sinyallere duyarlılığını artırır³⁷. [34] Çoğu hastada akut pankreatit komplike olmayan hafif bir hastalık şeklinde seyrederek³⁸. Doğal immün yanıt bileşenlerinin alkole bağlı pankreatitlerde nasıl değiştiği bilinmemektedir. Deneysel olarak alkol verilmesi veya safra kanal tıkanıklığı, immünolojik olarak önemli portal ven endotoksemiye yol açar. Bakteriyel lipopolisakkarid, deneysel olarak akut pankreatit şiddetini artırır. Bu deneysel bulgu, endotoksemimin insanlarda akut pankreatitte daha şiddetli hastalık ve sık komplikasyon oranı ile birlikteliğiyle örtüşür. Lipopolisakkarid, Nlrp3 ve kaspaz 1 gibi inflamazom bileşenleriyle, TLR9 hücrelerinin üretim artışına yol açar. Lipopolisakkaritler patofizyolojik açıdan önemlidir, çünkü deneysel pankreatit modellerinde IL-1A üretiminin çoğundan dolaşan ve sabit bağışıklık hücreleri sorumludur³⁹. Akut pankreatitte

doğal seyir ve özellikle de kronik pankreatite dönüşüm tam olarak açıklanamamıştır².

Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksine göre Atlanta hafif ve şiddetli grupları arasında farklılık saptanmadı. Başka bir deyişle çalışmada obezitenin şiddetli pankreatit hastalarını ayırt edici özelliği saptanmadı. Literatürde, obez bireylerde, normal kilolu olanlara göre akut pankreatit riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Obezitenin pankreatit gelişme riskini nasıl artırdığı kesin bilinmez. Çoğu ülkede son yirmi yılda obezite prevalansındaki belirgin artışla birlikte akut pankreatit sıklığı da artmaktadır. Obezite kalp, böbekler, karaciğer ve pankreasta yağlı infiltrasyonla ilişkili olup, bir çok çalışmada obezite akut pankreatitte kötü prognozla ilişkili bulunmuştur⁶¹. Beş çalışmayı içeren bir meta analizde obezitenin, lokal, sistemik komplikasyon gelişiminde ve mortalitede bir negatif prognostik etken olduğu saptanmıştır. Akut pankreatitte halen kullanılmakta olan akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE-2) skorum sisteminde elde edilen puana vücut kitle indeksinin 26-29 arasındaki değerleri için 1 puan, 30 ve üzeri değerleri için 2 puan eklenmesiyle APACHE – O (obezite) puanı elde edilir. APACHE-O halen akut pankreatit skorlamasında kullanılmaktadır⁴⁰. Obezite, hem safra taşı gelişiminde hem de hipertrigliseridemiye doğrudan etkilidir. Safra taşı hastalıkları akut pankreatit etyolojisinde birinci sıradadır. Hipertrigliserideminin akut pankreatitte patofizyolojik önemi ile ilgili hipotezler mevcuttur. Hayvan modellerinde, pankreatik lipazın artmış tigliseridi hidrolize ederek serbest yağ asitlerinin pankreasta birikimine ve pankreatik kapiller hasara yol açtığı gösterilmiştir. Sonuçta oluşan iskemi, asidik ortam oluşturur, serbest yağ asidi toksisitesini artırır. Bunun yanında, hipertrigliseridemi, inflamatuvar kaskadı hızlandırır. Yağ dokusu tümör nekrozis faktör, C- reaktif protein, interlökin 6 ve monosit kemotaktik protein gibi proinflamatuvar sitokinler için önemli bir kaynaktır⁴⁰.

Akut pankreatitte başlangıçta hasar karakteristik olarak sterildir ve asiner hücre nekrozuyla sonuçlanır. Hücre içi bileşenler, hücrenin parçalanmasıyla hücre dışı boşluğa dağılırlar ve inflamasyonu tetiklerler. Steril inflamatuvar bir hasar varlığında sabit ve dolaşan immün hücrelerin reseptör aracılığıyla hasar ilişkili moleküller üzerinden başlangıçtaki parankimal hücre yaralanmasını algılamaları akut pankreatitte önemlidir. Doğal immün yanıtın bileşenlerinden

TLR4, TLR9, P2X7 ve NLRP3/kaspaz 1 inflazomu etkinleşerek proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salıverilmesine neden olur. Sonuçta sırayla önce pankreatik parankimal hasar ilerler, lokal inflamasyon olur ve uzak organ inflamasyonu ve hasarı gelişir. Bu yolakta aktivasyon, lipopolisakkarit düzeyinde artış (alkole bağlı pankreatitte) sonucu olabilir. Mortalitenin yarısından fazlası enfeksiyöz komplikasyonlardan kaynaklandığından enfeksiyona ait bulguların göz ardı edildiği öngördürücü ölçütler uygun olmayabilir. Şiddetli akut pankreatitli ve özellikle enfeksiyöz kompliškasyonu olan hastalarda APACHE 2 skoru, başvuru sırasında mortalitenin ideal bir öngördürücüsü olmayabilir⁴¹. Buna karşın, günümüze kadar diğer skorlama sistemleriyle ve tek parametrelerle karşılaştırıldığında mortalite tahmininde optimum sistemdir. Şiddetli akut pankreatit için özgül olmayan bir sistem olarak APACHE 2, mortaliteyi %65-81 duyarlılık ve %77-91 özgüllükte, %23-96 pozitif öngördürücü ve %86-99 negatif öngördürücü değerde olmak üzere oldukça geniş bir aralıkta öngördürmektedir. Bu açıdan, enfeksiyon ilişkili parametrelerle tahmin daha doğru olabilir. Belirtilerin ortaya çıktığı tarihle enfeksiyonun belirlendiği tarih arasında geçen süre pankreatitin şiddetini ve tüm vücudun bağışıklık sisteminin işlevini göstermekte olup, bu süre olası bir mortalite öngördürücüsü olarak kullanılabilir⁴². [50] Akut pankreatit tedavisine yönelik ilaç geliştirmeye yoğun ilgi duyulmasına karşın hastalığın seyrini değiştirecek tedavi henüz bulunmamaktadır, klinik gidişat belirgin mortalite ve morbidite ile şiddetli olabilir. Doğal bağışıklığı modifiye edebilecek muhtemel ajanlar ilgi çekici ilaç adaylarıdır³⁹.

Bizim çalışmamızda tüm hasta grubunda psödokist görülme sıklığı %2 olarak saptandı. Literatürde akut pankreatite psödokist %10-20 sıklığında bildirilmesine karşın bizim hastalarımızda belirgin olarak seyrek saptanması ilginç bir bulguydu.

Biyokimyasal parametreler tek tek ele alındığında, pankreatik nekrozun göstergesi olarak en yaygın olarak kullanılan belirteç, C-reaktif proteindir. C-reaktif protein, interstisyel ve nekrotizan pankreatit formlarında hastanın hastaneye kabulü sırasında benzer düzeylerde dir. CRP düzeyi şikayetlerin başlangıcından itibaren ortalama 96 saat sonra en yüksek düzeye yükselir²³. Başvurunun 36. saatindeki ESR ölçümünün şiddetli akut pankreatit tahmininde

yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bir çalışmada, şiddetli pankreatitin önceden tahmin edilmesi amacıyla, erirocit sedimentasyon hızı (ESR) ile CRP ikilisinin birlikte ele alındığında her iki değişkenin tek tek ele alınmasından daha çok başarılı olduğu gösterilmiştir, en iyi sonuç başvurudan sonraki 24. saatteki ESR ve CRP değerleriyle elde edilmiştir. Bu alışmada ESR 60 mm/saatten düşük veya CRP 150 mg/dl'den düşük saptandığında şiddetli akut pankreatit dışlanmasında pozitif öngördürücü değer, %100 bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında ESR'nin tek başına veya CRP ile ortak değerlendirilmesi akut pankreatit yönetiminde faydalı olacak izlenimi dođmuřtur⁴³.

Bizim alışmamızda 9 hastada (%9) plevral effüzyon saptandı. Bu hastalar ile plevral effüzyonu olmayan hastalar karşılaştırıldığında Atlanta sınıflaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Nekroz olan hastaları sayısı çok az olduğu için plevral effüzyon ile pankreatik nekroz arasında ilişki istatistiksel olarak analiz edilemedi. Pulmoner bulgular (infiltrasyonlar, effüzyonlar) şiddetli akut pankreatitlerde %15-55 oranında görülür. Sol tarafta veya bilateral plevral effüzyonların öngördürücü değerleri daha yüksektir. İzole sol plevral effüzyon, şiddetli pankreatitli hastaların sadece %43'nde gözlenir. Bir akut panreatit atağı sırasında, ultrasonografi, erken dönemde gereklidir. Safra kesesi ve koledok taşlarını göstermede yardımcıdır. Ultrasonda izlenen sıvı koleksiyonları, pankreatik nekroz ile zayıf iliřkilidir⁴⁴.

Pankreatik nekroz uzunca bir süredir akut pankreatit için esas olumsuz prognostik etkenlerden birisi olarak bilinmekte olup Atlanta ölçütlerinde de şiddet ölçütü olarak alınmıştır. Balthazar ve arkadaşları tarafından geliştirilen, nekroz varlığı veya yokluğuna dayanan akut pankreatit skora sistemine göre pankreastaki nekrozun yaygınlığı morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Bu sistem ile hem pankreasta nekroz varlığı BT ile araştırılır, hem de BT bulguları zemininde bir şiddet indeksi hesaplanır. 88 hastanın alındığı bir çalışmada pankreatik nekroz saptanan hastalarda mortalite %23 iken nekrozu olmayan hastalarda mortalite %0 bulunmuřtur⁴⁵. 268 hastanın alındığı daha büyük bir geriye dönük çalışmada BT şiddet indeksinin 5 ve üzerinde olması ölüm ($p<0,0005$), uzamış hastane yatışı ($p<0,0001$), ve nekrozektomi gereksinimi ($p<0,0001$) ile ilişkili bulunmuřtur⁴⁶. Bizim alışmamızda pankreatik

nekroz saptanan hasta sayısı az olduğu için Balthazar sınıflaması ile şiddetli pankreatit arasındaki ilişki çalışılmadı.

Nekrozun yaygınlığı BT şiddet indeksindeki önemli faktörlerden birisidir. BT şiddet indeksi 5 ve üzerinde olan hastalarda, <5 olan hastalara göre 8 kat fazla ölüm riski, 17 kat fazla uzamış hastanede yatış süresi, 10 kat fazla nekrozektomi girişimi saptanmıştır. 99 nekrotizan pankreatitli hastanın alındığı bir retrospektif çalışmada, yaygın nekroz bulunması entübasyon ihtiyacının artması ile ilişkili bulunmakla beraber organ yetmezliği, diyaliz ihtiyacı ve mortalite açısından fark saptanmamıştır.

Nekrotizan pankreatit tanımı tartışmalı bir konudur çünkü, hem steril hem de enfekte nekrozu tanımlar. Pankreatik parankimal nekroz ve peripankreatik yağ nekrozunun ikisini de kapsar. Psödokist ve pankreas absesi yorumları, her ikisinde de nekrotik debris olmasına rağmen büyük ölçüde değişmektedir. Bu durum, bilgisayarlı tomografinin koleksiyon içinde nekrotik debrisini saptamada ve steril- enfekte koleksiyon ayırımındaki yetersizliğiyle açıklanabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik ultrasonografi bu lezyonların sınıflandırılmasında daha başarılı olsa da ağır hastalarda uygulanmaları zor olacaktır⁴⁷.

Sonuç olarak, BT de nekroz saptanması genellikle kötü prognozla ilişkilidir fakat nekrotizan pankreatiti olan hastaların sadece yarısında organ yetmezliği gelişir. Pankreatik nekrozu olan hastalarda ölüm oranı, nekrozu olmayan hastalara göre artmıştır. Daha yaygın nekrozun daha kötü klinik gidişle ilişkili olduğu konusunda çelişkili veriler olmakla birlikte yaygın nekroz kötü prognozla ilişkili gibi görünmektedir²⁸.

Pankreatik nekrozun enfekte olması hastalığın ikinci haftasından önce beklenmese de nekrotik dokunun kontaminasyonu erken bir olaydır. Bu açıdan, antibiyotik profilaksisinin, akut nekrotizan pankreatit tanısından sonra mümkün olduğu kadar erken, hastalığın ilk günlerinde başlanması genellikle önerilir. Buna karşın, bu antibiyotik uygulamasının ne kadar sürmesi gerektiği bilinmez. Antibiyotik profilaksisi insan çalışmalarında genellikle 14 gün uygulanmıştır fakat bu süreye odaklanmış çalışma azdır⁴⁸. Ek olarak, hastalığın sistemik komplikasyonlarının devam ettiği hastalarda, bu yaklaşımı destekleyen veri

olmasa da daha uzun süreli antibiyotik uygulamaları genellikle yapılmaktadır. Bir çalışmada akut nekrotizan pankreatitte 14 gün imipenem profilaksisi ile daha uzun antibiyotik uygulaması (sistemik komplikasyonlar devam ettikçe) karşılaştırılmış, septik komplikasyonların sıklığında fark gözlenmemiş, mortalite oranı uzun süreli uygulanmada daha düşük bulunmuştur. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *Candida albicans*, septik komplikasyonların bir nedeni olarak akılda tutulmalıdır⁴⁹.

Uygun antibiyotik profilaksisi, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, dirençli organizmaların hızlıca ortaya çıkışına neden olabileceğinden, çok tartışmalı bir konudur. Profilaksi ile mantar ve antibiyotiklere duyarsız diğer mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonların sıklığında artış bildirilmiştir⁵⁰.

Diğer taraftan uygun durumlarda antibiyotik profilaksisi de çok yararlı olabilmektedir. Akut pankreatitte antibiyotik tedavisi, sadece enfekte nekroz varlığında önerilmektedir çünkü ödematöz pankreatitte sepsis riski ihmal edilecek düzeydedir⁵¹.

Klinik uygulamada antibiyotik tedavisi, genellikle bilgisayarlı tomografi ile nekrozun gösterilmesini takiben başlanmaktadır. Buna karşın bilgisayarlı tomografinin hastalığın ilk saatlerinde uygulanması, nekrozun gerçek yaygınlığının gözden kaçırılmasına yol açabilir. Bazı merkezlerde bilgisayarlı tomografiye acilen ulaşılamayabilir. Bu nedenlerle, hastalığın başlangıcından nekrozun saptanmasına kadar günlerce gecikme yaşanabilir. CRP değerlendirmesi, bu hastaların saptanmasında değerli bir yöntem olabilir, düşük CRP düzeyi olan hastalara bilgisayarlı tomografi uygulanmaması, maliyet etkin bir önlem olabilir⁵².

Ağrının kontrolü akut pankreatit tedavisinde önemli bir tedavi hedefidir ve periferik -santral etkili analjeziklerin yaygın olarak kullanımını gerektirir⁵. Ancak, özellikle ağır pankreatitte, bu rejimlerin yetersiz ve / veya olumsuz etkileri olabilir: parasetamol gibi ilaçlar genellikle yetersiz analjezik etkiye sahiptir ve opiyatlar ağır hastalarda gastrointestinal motor fonksiyonları olumsuz etkileyebilirler. Peridural anestezi de öne sürülmüştür ancak her hastaya uygulanamaz ve nitelikli prospektif kontrollü çalışma azdır. Lokal anesteziğin sistemik kullanımı, yanıklarda, sistemik enfeksiyonlarda, majör abdominal ve kardiyak cerrahide denenmiş olup, başarılı ağrı kontrolü, serebral ve

gastrointestinal fonksiyonlarda düzelme, hastane yatış süresinde kısalma ile ilişkili saptanmıştır. Lokal anesteziğin sistemik uygulanması, akut pankreatitte de ağrı kontrolü için ileri sürülmektedir. Bu etkiler, lokal anesteziğin anti-inflamatuvar, anti-enfeksiyöz, nöroprotektif ve motilite düzenleyici etkilerinin birleşimi olarak kabul edilir⁵³.

Çeşitli öngördürücü puanlama sistemlerine karşın Atlanta sempozyumundan bu yana önemli bir gelişme olmamıştır. Şiddetli hastalığı tahmin etmede sadece orta derecede doğrulukları vardır. McKay ve Imrie'nin belirttikleri gibi, bu sistemler her bir bireydeki şiddeti değerlendirmek için değil, çalışmaya katılan hastaları gruplandırmak için tasarlanmıştır. Organ yetmezliği varlığı veya yokluğuna göre şiddetin tanımlanmasında da bazı sorunlar vardır. Persistan organ yetmezliği (48 saatten uzun süreli) morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu durum öncelikle yetmezlik saptanmış organ sayısı, yetmezlik süresiyle ilişkilidir⁴⁷. [58]

APACHE 2 skoru nekrotizan pankreatiti saptamada yetersiz bulunmuş olup bunun olası nedeni bu skorun sistemik komplikasyonları (örneğin organ yetmezliği) öngörmesidir. Buna karşın organ yetmezliği ile pankreatik nekroz paralel olaylar değildir. Pankreatik nekroz organ yetmezliği olmaksızın, organ yetmezliği de pankreatik nekroz olmaksızın gelişebilir^{54,55}.

SONUÇLAR

1) Akut pankreatit günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Antibiyotik tedavisi, yoğun bakım koşullarında yakından takip ve cerrahi tedavi ile morbidite ve mortalite oranı azalmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında da yukarıdaki önlemler gerekmez. Bu önlemlerin gerekli olduğu yüksek riskli hastaların önceden saptanması faydalı olacaktır. Bu güne kadar oluşturulmuş skorlama sistemlerinin (Atlanta kriterleri dahil) eksiklikleri vardır. Bu skorlama sistemlerine katkıda bulunacak yeni parametrelerin arayışı büyük bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Literatürden akut pankreatitte fazla çalışılmamış olduğunu saptadığımız ağrı ve klinik hastalık şiddeti ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda ağrının sayısal hale getirildiğinde bile skorlama sistemlerine katkısının olmadığı sonucuna vardık.

2) Son yıllarda ön plana çıkan serum kreatinin düzeyi ve klinik şiddet ilişkisi bizim çalışmamızda da saptandı. Bu parametrenin ileride skorlama sistemlerine dahil olacağını düşünmekteyiz.

3) Literatürde akut pankreatit prognozunda önemli parametrelerden birisi olarak ön plana çıkan CRP düzeyinin, bizim çalışmamızda ilk 48 saatte belirleyici olmadığı gözlemlendi. Literatürde 96. saatte en yüksek düzeye çıktığı bildirilen bir belirtecin hastalık seyrini önceden görme ve önlemlerin zamanında alınması konusunda katkısının sınırlı olacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA, et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*, 2007; 132(3): 1127-51.
2. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al., Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(11): 2797-805; quiz 2806.
3. Hirota M, Takada T, Kawarada Y , et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2006;13(1): 33-41.
4. Bradley, E.L. 3rd, 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*, 1993; 128(5): 586-90.
5. Banks, P.A.,M.L. Freeman. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101(10): 2379-400.
6. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al., Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2006; 93(6): 738-44.
7. Johnson, C.D. and M. Abu-Hilal, Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*, 2004; 53(9): 1340-4.
8. Mooren FCH, Hlouschek V, Finkes T, et al., Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction. *J Biol Chem*, 2003; 278(11): 9361-9.
9. Runzi, M. and P. Layer, Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas*, 1996; 13(1): 100-9.
10. Balachandra S, Virlos IT, King NK, et al., Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract*, 2006; 60(2): 156-9.
11. Yadav, D. and C.S. Pitchumoni, Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003; 36(1): 54-62.
12. Vaquero E, Gukovsky I, Zaninovic V, et al., Localized pancreatic NF-kappaB activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 280(6): G1197-208.
13. Fischer L, Gukovskaya A, Penninger J, et al., Phosphatidylinositol 3-kinase facilitates bile acid-induced Ca(2+) responses in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007; 292(3): G875-86.
14. Lerch M M, Saluja A K, Dawra R, et al., Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology*, 1992; 103(1): 205-13.
15. Bhatia M, Wong FL, Cao FL, et al., Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2005; 5(2-3): 132-44.
16. Gloor B, Blinman TA, Rigberg DA, et al., Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats. *Pancreas*, 2000; 21(4): 414-20.

17. Fernández-Cruz L, Navarro S, Castells A, et al. Late outcome after acute pancreatitis: functional impairment and gastrointestinal tract complications. *World J Surg*, 1997; 21(2): 169-72.
18. Andersson, E. and R. Andersson. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2004; 39(11): 1035-9.
19. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*, 1998; 42(3): 431-5.
20. Whitcomb, D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2006; 354(20): 2142-50.
21. Nojgaard C, Matzen P, Bendtsen F, et al. Factors associated with long-term mortality in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2011; 46(4): 495-502.
22. Talamini, G., et al. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. *Int J Pancreatol*, 1996; 19(1): 15-24.
23. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7(6): 702-5; quiz 607.
24. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, et al. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2004; 39(9): 891-4.
25. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; 9(8): 705-9.
26. Eckerwall, G. and R. Andersson. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation, or all of them? *Scand J Gastroenterol*, 2001; 36(5): 449-58.
27. Dicle, A., O. Karayurt, and E. Dirimeşe. Validation of the Turkish version of the Brief Pain Inventory in surgery patients. *Pain Manag Nurs*, 2009; 10(2): 107-113 e2.
28. Forsmark, C.E. and J. Baillie. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex*, 2007; 72(3): 257-85.
29. Banks, P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92(3): 377-86.
30. Brown, A., J. Orav, and P.A. Banks. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 2000; 20(4): 367-72.
31. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(1): 164-70.
32. Mason JM, Babu BI, Bagul A, et al. The performance of organ dysfunction scores for the early prediction and management of severity in acute pancreatitis: an exploratory phase diagnostic study. *Pancreas*, 2010; 39(7): 1104-8.
33. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, et al. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*, 2002; 24(3): 217-22.

34. Larvin, M. and M.J. McMahon. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 1989; 2(8656): 201-5.
35. Pandol SJ, Gukovsky I, Satoh A, et al. Emerging concepts for the mechanism of alcoholic pancreatitis from experimental models. *J Gastroenterol*, 2003; 38(7): 623-8.
36. Uhl W, Isenmann R, Curti G, et al. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas*, 1996; 13(4): 335-43.
37. Tashiro M, Schäfer C, Yao H, et al. Arginine induced acute pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells. *Gut*, 2001; 49(2): 241-50.
38. Steinberg, W. and S. Tenner. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1994; 330(17): 1198-210.
39. Hoque, R., et al. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2012; 41(3): 353-7.
40. Hong S, Qiwen B, Ying J, et al. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011; 23(12): 1136-43.
41. Besselink, M.G., et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2009; 96(3): 267-73.
42. Wang SQ, Feng QX, Li SJ, et al. The day when infection is confirmed is a better time point for mortality prediction in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 2012; 41(4): 605-10.
43. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*, 2010; 39(8): 1226-30.
44. Balthazar, E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 2002; 223(3): 603-13.
45. Balthazar, E.J., et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 1990; 174(2): 331-6.
46. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, et al. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*, 2000; 179(5): 352-5.
47. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*, 2008; 95(1): 6-21.
48. Bassi C, Falconi M, Talamini G, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1998; 115(6): 1513-7.
49. Maraví-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, et al. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med*, 2003; 29(11): 1974-80.
50. Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg*, 2001; 136(5): 592-6.
51. Uomo G, Visconti M, Manes G, Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 1996; 12(2): 142-8.

52. Manes G, Uomo I, Menchise A, et al. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101(6): 1348-53.
53. Layer P, Bronisch HJ, Henniges UM, et al. Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreas*, 2011;40(5): 673-9.
54. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1997; 113(3): 899-903.
55. Lankisch, P.G., D. Pflüthofer, D. Lehnick. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2000; 20(3): p. 319-22.

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil1: Hastalık Süresince Ağrı Seyri Örüntüleri 21

Şekil 2: Çalışma Grubunun Oluşturulması 24

Şekil 3: ALT parametresi için ROC analizi 26

Şekil 4: AST parametresi için ROC analizi 27

Şekil 5:Serum Kalsiyum parametresi için ROC analizi 28

Şekil 6: Serum Kreatinin iparametresi için ROC analizi 29

Şekil 7: Serum LDH parametresi için ROC analizi 29

Şekil 8: Serum Üre parametresi için ROC analizi 30

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Ranson Kriterleri 17

Tablo 2: Atlanta Sempozyumu Kriterleri 18

Tablo 3: Balthazar Sınıflaması 19

Tablo 4: Ağrı Düzeyleri ile Atlanta Sınıflamasının Karşılaştırılması 25

Tablo 5: Biliyer -Non Biliyer Kaynaklı Akut Pankreatitli Hastaların Ağrı Düzeylerinin Karşılaştırılması 26

Tablo 6: Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerin ROC Analizleri 31

Tablo 7: Atlanta Sınıflamasına göre ile SIRS ve MODS karşılaştırılması 32

Tablo 8: Atlanta Sınıflamasına göre Aldığı-Çıkardığı Karşılaştırması 32

Tablo 9: SIRS ile nekroz karşılaştırması 32

Tablo10: Hafif ve Ağır Pankreatitli Hastaların CRP düzeyleri karşılaştırılması 33

Tablo11: Hafif ve Ağır Pankreatitli Hastaların hastalık seyri boyunca ağrı düzeyi seyrinin karşılaştırılması 33

EK-1: Kısa Ağrı Envanteri (Türkçe Sürümü)

Araştırma No.

Hastane No:

BU ÇİZGİNİN ÜSTÜNE YAZMAYINIZ

KISA AĞRI ENVANTERİ

Tarih:/...../.....

Saat:.....

Adı, Soyadı:

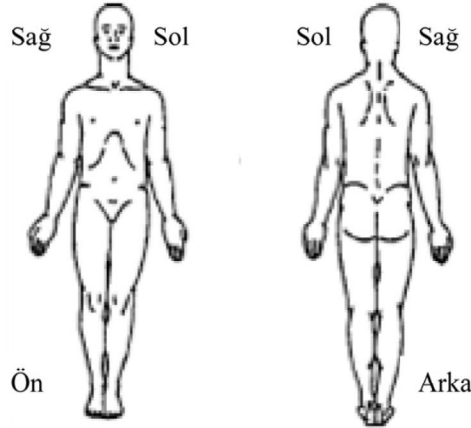
Hastane Protokol No:

1. Yaşamımız boyunca zaman zaman birçok ağrı deneyimleriz (minör baş ağrısı, burkulma, diş ağrısı gibi). Bugünkü ağrınız her zaman yaşadığımız bu ağrı çeşitlerinden farklı mı?

1. Evet

2. Hayır

2. Şekil üzerinde ağrı hissettiğiniz bölgeleri işaretleyiniz. En çok ağrıyan bölgeye X işareti koyunuz.



3. Son 24 saatteki **“en kötü”** ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

4. Son 24 saatteki **“en hafif”** ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

5. Son 24 saatteki **“ortalama”** ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

6. **“Şu anki”** ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

Devamı EK-1: Kısa Ağrı Envanteri (Türkçe Sürümü)

7. Ağrınız için aldığınız tedaviler ya da ilaçlar nelerdir?

8. Son 24 saatte, ağrı tedavisi ile ağrıdan kurtulmanız nasıldı? Ağrınızdan en fazla ne kadar kurtulduğunuzu yüzde olarak gösteriniz.

%0	%10	%20	%30	%40	%50	%60	%70	%80	%90	%100
Hiç										Tamamen
Kurtulmadım.										Kurtuldum.

9. Son 24 saatte, ağrınız nedeniyle aktivitelerinizdeki etkilenme durumunu en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

A. GENEL AKTİVİTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

B. EMOSYONEL DURUM

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

C. YÜRÜYEBİLME

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

D. DERİN SOLUNUM VE ÖKSÜRME EGZERSİZİ

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

E. DİĞER İNSANLARLA İLİŞKİLER

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

F. UYUMA

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

G. YAŞAMDAN ZEVK ALMA

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

EK-2: APACHE -2 Sınıflaması

Fizyolojik Değişken	Yüksek Anormal Değer				Düşük Anormal Değer				Puan	
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3		+4
Vücut Sıcaklığı (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9	
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Kalp Hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Solumun Hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Oksijenizasyon a. FiO2≥0,5 A-aDO2 b. FiO2<0,5 PaO2	≥500	350-499	200-349		200 PaO2>70	PaO2 61-70		PaO2 55-60	PaO2<55	
Arteriyel pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49	7,25-	7,15-	<7,15		
Serum HCO3 (venöz, mEq/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9	7,32	7,24	<15		
Serum Sodyumu (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	18-21,9	15-17,9	111-119	<110	
Serum Potasyumu (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5	
Serum Kreatinini (mg/dl) Akut Böbrek Yetmezliğinde 2x	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6			
Hematokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20	
Beyaz Küre Sayımı (Toplam/mm ³) (x1000)	≥40	20-39,9	15-19,9	3-14,9			1-2,9		<1	
Glasgow Koma Skoru										
A. Toplam Akut Fizyolojik Skoru (Yukarıdaki 12 maddenin toplamı)										
B. Yaş Puanı (yıl) ≤44=0 ; 45-54=2; 55-64=3; 65-74=5; ≥75=6										
C. Kronik Sağlık Puanı										
Toplam APACHE 2 skoru (A+B+C)										

Ek 2: APACHE 2 skoru