

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT VAKALARINDA ŞİDDETİN
BELİRLENMESİNDE PROKALSİTONİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ali ZEYNETTİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sinan AKAY

İZMİR-2019

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT VAKALARINDA ŞİDDETİN
BELİRLENMESİNDE PROKALSİTONİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ali ZEYNETTİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sinan AKAY

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
14.02.2018 tarihli ve 36 sayılı karar numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR-2019

TEZ ONAYI

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT VAKALARINDA ŞİDDETİN BELİRLENMESİNDE
PROKALSİTONİN DEĞERİ**

Dr. Ali ZEYNETTİN

İç hastalılar Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı :Prof. Dr. Hüseyin Sinan AKAY

Üye :

Üye :

Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Sinan AKAY'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım , maddi manevi her daim yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Servet Akar'a, bilgi ve tecrübelerini gönülden paylaşan hocam Uzm Dr Mehmet Sonbahar'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda büyük yardımları olan radyoloji kliniğinden uzm. Dr. Şebnem Karasu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman doktorlarımıza ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personelimize, sekreterimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamda büyük payı olan sevgili Eşim Fatma Zeynettin , annem ve babama, varlığıyla bile desteği yeten oğlum Kerem'e teşekkür ederim.

Dr.Ali ZEYNETTİN

İzmir 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pankreas.....	2
2.1.1. Pankreas Gelişimi.....	2
2.1.2. Pankreasın Bölümleri ve Klinik Anatomisi	2
2.1.3. Pankreasın Damarları.....	4
2.1.4. Pankreasın Lenfatikleri	4
2.1.5. Pankreasın Sinirleri	4
2.1.6. Safra ve Pankreatik Kanallar.....	4
2.1.7. Pankreasın Fizyolojisi.....	5
2.2. Akut Pankreatit.....	8
2.2.1. Tarihçe.....	8
2.2.2. Akut Pankreatit Tanım	9
2.2.3. İnsidans.....	10
2.2.4. Patogenez.....	10
2.2.5. Etiyoloji.....	11
2.2.6. Klinik Semptom ve Bulgular.....	15

2.2.7. Tanı	16
2.2.8. Laboratuvar Testleri.....	16
2.2.9. Görüntüleme.....	17
2.2.10 Akut Pankreatit Sınıflaması.....	19
2.2.11. Akut Pankreatit Komplikasyonları	19
2.2.12 Prognoz.....	20
2.2.13 Tedavi.....	26
2.3. PROKALSİTONİN.....	29
2.3.1 Prokalsitonin Tarihçesi.....	29
2.3.2 PCT Molekülünün Yapısı	30
2.3.3. Prokalsitonin Sentezi	30
2.3.4 PCT'nin Klinik Kullanımı	32
2.4. CRP	32
2.5. PCT ve CRP İlişkisi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Hastalar	34
3.2. Laboratuvar Testler	37
3.3. İstatistik	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR ve ÖNERİ	50
7. ÖZET	51
8.SUMMARY	52
9.KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP : Akut Pankreatit

CCK : Kolesistokinin

CFTR : Kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör

PSTI : Pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü

SPINK1 : Serin proteaz inhibitör kazal tip 1

ARDS : Akut respiratuar distress sendromu

SIRS : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

ŞAP : Şiddetli akut pankreatit

HAP : Hafif akut pankreatit

BKİ : Beden kitle indeksi

APACHE-II : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II

BİSAP : Akut pankreatitin şiddetinde yatak başı indeksi

ALT : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

ECRP : Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

MR : Magnetik rezonans

MRCP : Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi

EUS : Endoskopik ultrasonografi

TAP : Tripsinojen aktivasyon peptidi

TNF : Tümör nekroz faktör

PMN : Polimorfo nükleer

BT : Bilgisayarlı tomografi

NSAİİ : Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar

ALP : Alkalen fosfataz

PSMVT : Portosplenomezenterik venöz tromboz

BUN : Kan re nitrojeni

TPN : Total parenteral nütrisyon

HTG : Hipertrigliseridemi

TG : Trigliserid

SOFA : Sepsise bağlı organ yetmezliği

ATN : Akut tübüler nekroz

ABH : Akut böbrek hasarı

ELISA : Enzim ilintili immün test

PO2 : Parsiyel oksijen basıncı

CRP : C-reaktif protein

WBC : Beyaz küre sayısı

MI : Miyokardiyal infarktüs

IL : İnterlökin

LPS : Lipopolisakkarid

MOY : Multi organ yetmezliği

MBTŞİ : Modifiye bilgisayarlı tomografi Şiddet indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1: Pankreas ve Ductus Pancreaticus'un Önden Görünüşü.....	2
Şekil 2: Bilateral Grey Turner Bulgusu	16
Şekil 3: Cullen Belirtisi.....	16
Şekil 4: PCT Molekül Yapısı	30

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1 : Hastaların Demografik Özellikleri.....	38
Grafik 2 : Akut Pankreatit Etiyolojisi	39

TABLolar DİZİNİ

SAYFA

Tablo 1 : Akut Pankreatit Nedenleri	12
Tablo 2: Ranson Kriterleri	21
Tablo 3: APACHE II Skorlama Sistemi	22
Tablo 4: Glasgow (İmrie) Kriterleri	24
Tablo 5: Balthazar Skoru	26
Tablo 6: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi (56)	35
Tablo 7 : BT Şiddet İndeksi ile Modifiye BT Şiddet İndeksi Arasındaki İlişki	35
Tablo 8: Hastaların Demografik Özellikleri	38
Tablo 9: Modifiye BT Şiddet İndeksi ve Pankreatik İnflamasyonu Skorlaması.....	40
Tablo 10: Modifiye BT Şiddet İndeksi Pankreatit Nekroz Derecesi	40
Tablo 11 : Ekstrapankreatik Komplikasyon Derecesi	41
Tablo 12: Modifiye BT Şiddet İndeksi Total Skoru	41
Tablo 13 : Akut Pankreatit Tanısı Konulan Hastalarda Kötü Prognozu Tahmin Etmede Kullanılabilecek Parametreler.....	42
Tablo 14 : Plevral Effüzyonu	43
Tablo 15: Yatış Süresi ile (YAŞ-PROC-CRP-KRE-BUN-CA-MBTŞİ) İlişkisi.....	44
Tablo16: Modifiye BT Şiddet İndeksi ile (Yaş,PCT,Yatış Süresi,CRP) ile İlişkisi..	44
Tablo 17: Akut Pankreatitte Uzun Süreli Yatış Etiyolojisi.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) , pankreasın geri dönüşümlü inflamasyonu olarak bilinir. Bu inflamatuvar hadisesi pankreas ile lokalize kalabileceği gibi peripankreatik dokulara ve diğer organ sistemlerine yayılabilmektedir . [1]

Akut pankreatitin yıllık insidansı 100,000 kişi başına 13 ila 45 arasında değişmektedir , erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha siktir. Akut pankreatit vakalarının %80-90'ından safra kesesi taşı, %10-20'sinden etilizim sorumludur. Etilizim, erkeklerde safra kesesi taşını ; kadınlarda ise insidansı arttırır. Vakaların %10-15'i şiddetli akut pankreatit, %80'i ise nekrotizan pankreatit şeklindedir . [2]

Akut pankreatitte hafif intersitisyel ödemden, nekrotizan pankreatit ve enfekte pankreas nekrozuna kadar görülebilir. Karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar , sepsis ve ölüme kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilmektedir .[3]

Hastalığın tanısı; hastanın öyküsü, fizik muayene, serolojik belirteçler ve radyolojik bulguların birleşimi ile konmaktadır. Bu amaçla hastaların klinik olarak gözetiminde günümüze kadar çok sayıda skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları ise Ranson, APACHE II ve Atlanta sınıflamalarıdır.[3]

Birçok araştırmada Akut pankreatitin öngörülmesinde Ranson, APACHE-II, Glasgow ve Balthazar CT Şiddet İndeksi ile Serum prokalsitoninin ile ilişkisi kanıtlanmıştır . [4].[5].

Çalışmamızda hafif, orta ve şiddetli pankreatit geçiren hastaların prokalsitonin değerlerinin, hastalığın seyri ve yatış süresi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

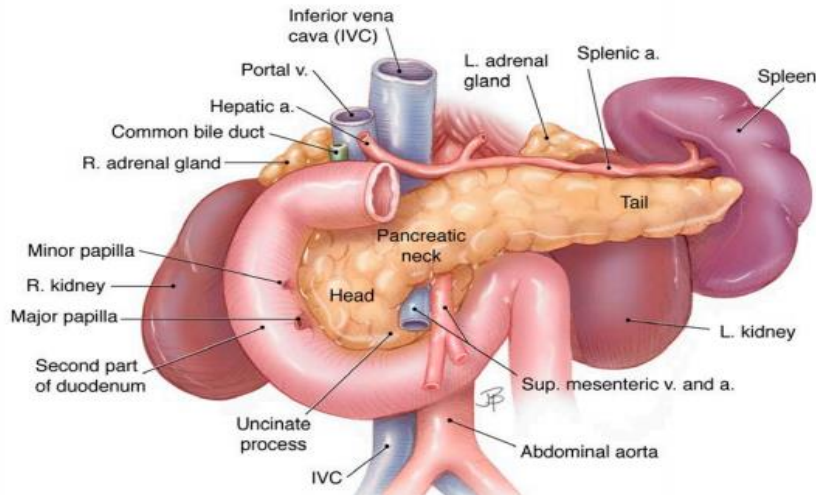
2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreas Gelişimi

Pankreas, intrauterin hayatın 4. ve 7. haftaları arasında duodenumun iç yüzünü döşeyen endoderm hücrelerinin dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarından gelişir. Dorsal pankreas tomurcuğu daha hızlı gelişerek hepatic divertikülün kraniyalinde yer alırken, ventral pankreas tomurcuğu ise kaudalinde yer alır [1-3]. Caput pancreatis'in kraniyal kısmı ile corpus ve cauda pancreatis dorsal tomurcuktan gelişir. Caput pancreatis'in inferior parçası ile processus uncinatus ise ventral tomurcuktan gelişir [1,4,5].

2.1.2. Pankreasın Bölümleri ve Klinik anatomisi

Pankreas; bursa omentalis, mide ve colon transversum'un posteriorunda lokalize edilmektedir ve duodenumun oluşturduğu kavisin içinden solda dalağa kadar transvers olarak uzanır. Sekonder retroperitoneal lokalize olup, abdomen posterior duvarı boyunca, columna vertebralis'in anteriorunda L2 vertebra hizasında yer alır.[6][7][8] Yumuşak, sarımsak - hafif kırmızımsı renkte, 12-15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığında ve 70-100 g ağırlığında olup, caput, collum, corpus ve cauda olmak üzere dört kısımdan oluşan bir organdır. Ayrıca processus uncinatus adlı bir de aksesuar lobu bulunmaktadır[9][10]



Şekil 1. Pankreas ve Ductus Pancreaticus'un Önden Görünüşü.

Caput pancreatis : Duodenum'un çoğunlukla ilk üç, nadiren dört bölümünün oluşturduğu C harfine benzer kavisin içinde ve v. mesenterica superior'un sağında bulunan parçası olup pankreasın en geniş bölümüdür. L2 vertebranın hemen sağında yer alır. Alt kısmında aşağıya ve orta çizgiye doğru uzanan processus uncinatus yer alır. Alt kısmında aşağıya ve orta çizgiye doğru uzanan processus uncinatus denilen bir çıkıntısı bulunur[11][12]. Caput pancreatis'in kanlanmasını sağlayan a. pancreaticoduodenalis superior–posterior'a ait birçok dal ile birlikte ductus choledochus ve ductus pancreaticus'un varlığı bu bölgeyi cerrahi açıdan hassas hale getirir [13] [14]

Collum pancreatis: Caput pancreatis ile corpus pancreatis bölümleri arasında yer alır. Uzunluğu 2-2,5 cm olup pankreasın en kısa ve en dar bölümünü oluşturur. A. mesenterica superior'un aorta abdominalis'den ayrıldığı yer ve v. porta hepatis'in başlangıcının önünde yer almaktadır. Caput pancreatis ile sınırını anteriorda a. gastroduodenalis tarafından oluşturulan oluk belirlerken, posteriorde ise v. porta hepatica'yı oluşturmak üzere v. mesenterica superior ve v. splenica'nın birleşimini içine alan benzer ama daha derin bir oluk sınırı belirler. Arka yüzü a. mesenterica superior, v. mesenterica superior ve v. portae hepatis ile komşudur[15][11][10] [16]

Corpus pancreatis: L1 ve L2 vertabralar hizasında, vücut orta hattının sol ve yukarısında yer alan parça olup, prizmaya benzer şekilde üç yüze ve üç kenara sahiptir. Collum pancreatis'de yer alan tuber omentale'nin solundan itibaren corpus pancreatis olarak devam eder. Facies anterior midenin arka yüzüyle, facies inferior jejunum ve ileum kıvrımları ile komşuluk yapar. Facies posterior ise karın arka duvarına ve buradaki yapılara yapışık olduğundan sekonder retroperitoneal yapıdadır. [15][10][17][16]

Cauda pancreatis: Corpus pancreatis'in sol tarafa devamı şeklindedir. Tamamen periton ile kaplıdır. Şekli ve uzunluğu şahıslar arasında farklılık gösterir. Şekil olarak bazen yuvarlak-kalın, bazen de yassı-ince olabilir. Uzunluk olarak dalağın hilumuna kadar uzanabildiği gibi, bazen de dalağa kadar gitmeyip 3-4 cm kadar sağında da sonlanabilir. Bu durumda lig. pancreaticolienale ile dalağa bağlanır ve dalağa ait damarlar bu ligament aracılığı ile dalağa ulaşır [15][11][16].

2.1.3 Pankreasın Damarları

Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, splenik arter ve superior mezenterik arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin; inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar vermektedir.

Pankreasın venleri ise arterlere yakın paralel olarak seyretmektedir . Süperior pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülmektedir [15] .

2.1.4 Pankreasın Lenfatikleri

Lenf kapillerleri, asinusların çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyreder. Lenf kapillerlerinin çoğu nodi lymphatici pancreatici superiores ve inferiores ile nodi lymphatici splenici'e açılır. Toplanan lenfa çölyak, hepatik ve superior mezenterik lenf nodlarına açılır. Pankreasın bu kadar yaygın bir şekilde lenfatik dolaşımının olması, kanserlerinin kötü prognoza sahip olması ile ilişkilidir[11][16] .

2.1.5. Pankreasın Sinirleri

Pankreas, plexus coeliacus'tan ayrılan sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından innerve edilir. Sinir lifleri damarlar ile birlikte pankreasa gelir. Parasempatik etki pankreas ekzokrin salgısını arttırırken, sempatik etkiyi azaltır. Parasempatik etki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri uyararak insülin salgılatırken, sempatik etki glukagon salgılatır. Pankreasın salgı yapmasında kısmen hormonların da etkisi vardır [7][16][11].

2.1.6. Safra ve Pankreatik Kanallar

Ana safra kanalı duodenuma giderken pankreas başının posteriorundan geçer ve vakaların %70 'inden fazlasında kısmen veya tam olarak pankreas ile sarılır. Kanal duodenal duvara girer ve burada 1,5 cm kadar ilerler. Ana pankreatik kanal (Wirsung) pankreas kuyruğundan başlar ve safra kanalının altından duodenal duvara

girer. İki kanal ortak kanal şeklinde birleşmeden önce birkaç milimetre boyunca yan yana uzanır. Tek pankreatikobilier kanal, ikinci veya üçüncü lomber vertebra hizasında duodenumun ikinci kısmının posteromedial duvarındaki Vater papillasından duodenal lümene açılır. Vater ampullası papilla içindeki ortak pankreatikobilier kanalın genişlemesidir ve iki kanalın birleşim yerinin distalindedir. Ampulla vakaların % 90 'nında bulunur ve genellikle oldukça kısadır (5 mm veya daha az). İnsanların %10'unda her bir kanal duodnuma ayrı ayrı boşalır ve ampulla bulunmaz. Ortak kanal olduğu zaman safra taşı pankreatitinin patogeneğinde önemli olabilir çünkü taş ampullada yerleşip kanalları tıkayabilir. Aksesuar pankreas kanalı (Santorini) genellikle pankreas başının ön ve üst kısımlarını drene eder. Vakaların %60'ında duodnuma Vater papillasının 2 cm kranial ve hafifçe anteriorundaki minör papilladan girer. Aksesuar kanal Wirsung kanalıyla sıklıkla bağlantı gösterdiğinden drenaj minör veya majör papilladan olabilir. Minör papilla her zaman gastroduodenal arterin duodnumun arkasına geçtiği noktanın distalinde bulunur. Duktal anatomide çok değişik varyasyonlar olabilir ancak yalnızca normal insanların %10 kadarında görülen pankreas divicium nadiren hastalığa yol açabilir. Erişkinlerde ana pankreatik kanal pankreas başında 3-4 mm, gövdede 2-3 mm ve kuyrukta da 1-2 mm çapındadır [7].

2.1.7 Pankreasın Fizyolojisi

Endokrin Fonksiyonu: Langerhans adacıkları pankreas dokusunun yaklaşık %1-2 kadarını oluştururlar ancak toplam pankreatik kan akımının %20'sini alırlar. Pankreatik parankim boyunca yayılmışlardır ancak hormon salgılayan hücrelerin bazıları özel alanlarda toplanmışlardır. Hücrelerin %60-80'ini oluşturan insülin salgılayan hücreler eşit dağılmışlardır ve genellikle her adacığın merkezinde yerleşmişlerdir. Etraflarında glukagon (adacık hücrelerinin %15-20'si), somatostatın (%5-10) veya pankreatik polipeptid (%15-20) salgılamak üzere özelleşmiş diğer hücrelerle katman şeklinde çevrelenmiştir. Bu son hücreler esas olarak pankreas başı adacıklarında bulunurlar. Glukagon hücreleri esas olarak bezin gövde ve kuyruk kısmında olur.

İnsülin: İnsülin iki polipeptid zincirinden oluşan 51 aminoasitlik bir peptiddir. Bir prekürsör olan proinsülin aracılığıyla beta hücrelerinden sentezlenir. İnsülin tüm vücut hücrelerine glukoz alımını arttırarak, glukoneogenezi inhibe ederek kan glukoz düzeyini düşürür. Ayrıca lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe eder ve protein sentezini arttırır. Her ne kadar insülin sekresyonunu yöneten faktörler çok sayıda ve de karmaşıksa da en önemlisi hücre dışı kan glukoz konsantrasyonunun yükselmesidir. Aminoasitler (örn;arginin) ve serbest yağ asitleri de dahil diğer substratlarda insülin salgılanmasını uyarırlar. Hormonun öncelikle etki alanları karaciğer, kas ve yağ hücreleridir.

Glukagon: Glukagon , adacıkların alfa hücrelerinde sentezlenen tek zincirli 29 aminoasitli bir peptiddir. Hepatik glikojenolizis ve glukoneogenezisle kan glukozunu arttırır. Böylece glukagonun etkileri insülininkileri karşılayacak şekildedir. Glukagon ayrıca mide, duodenum ve Oddi sfinkteri gibi düz kasların dilatasyonunu sağlar. Hormon düşük glukoz konsantrasyonu, aminoasitler, katekolaminler, sempatik sinir sistemi ve CCK ile salgılanır. İnsülin ve hiperglisemi glukagon salgılanmasını inhibe eder.

Somatostatin: Somatostatin adacıkların delta hücrelerinden sentezlenen 14 aminoasitlik bir peptiddir. Hem oral hem de intravenöz besinler somatostatin salınmasını uyarırlar. Nöral ve humoral mekanizmalar etkili olur. Hormon insülin salgılanmasını inhibe eder, kendi salgılanması da insülin tarafından inhibe olur. Glukoz homeostazisinin önemli bir lokal parakrin düzenleyicisi olarak etki edebilir. Somatostatinin çoğu inhibitör olan geniş bir aktive spektrumu vardır. Bunlar arasında gastrin, sekretin, VIP, PP, gastrik asit, pepsin, pankreatik enzimler ve glukagon salgılarının baskılanması vardır. Somatostatin ayrıca intesitinal, bilier, gastrik motiliteyi inhibe eder.

Pankreatik Polipeptid: Pankreatik polipeptid PP hücrelerinden çıkan 36 aminoasitlik bir peptiddir. Oral yoldan alınan protein, vagal kolinerjik stimülasyon ve hipogliseminin hepsi PP salgılanması için güçlü uyarıcılardır. PP pankreatik ekzokrin fonksiyonu inhibe eder [18][19].

Ekzokrin Fonksiyon: Pankreas 24 saatte yaklaşık 1-2 L kadar 20'den fazla farklı sindirim enzimi içeren sulu , berrak, alkalın (pH 8.0-8,3) bir sıvı salgılar. Bu elektrolitten zengin sıvı plazma ile izoozmotiktir ve esas olarak sentroasiner hücreler ve daha küçük pankreatik kanalların duvarlarını yapan hücreler tarafından sekrete yanıt olarak salgılanır. Bu sıvının esas katyonları her zaman plazmada bulunanlara benzer konsantrasyonlarda olan sodyum ve potasyumdur. Esas anyonların (bikarbonat ve klorür) konsantrasyonları ise değişiklik gösterir. Salgılama uyarısı minimal olduğu zaman klorür konsantrasyonu yüksek (110 mmol/L) , bikarbonatın konsantrasyonu ise düşüktür (50 mmol/L) . Salgılama uyarısı maksimal olduğu zaman bikarbonat konsantrasyonu yükselir (140 mmol/L) , klorür konsantrasyonu düşer (20 mmol/L) . Böyle yüksek konsantrasyonlarda bikarbonat sekresyonu aktif transport gerektirir. İki anyonun karşılıklı ilişkisi kısmen intraduktal bikarbonatın interstisyel klorürle pasif değişimi yoluyla olur. Bu değişim, sıvı büyük pankreatik kanaldan duodenuma doğru ilerlerken gerçekleşir. Daha yavaş akım hızlarında değişim olması için daha fazla fırsat vardır ve daha fazla bikarbonat kaybı olur. Alkalın pankreas sıvısı duodenumdaki gastrik sıvının nötröle olmasına yardımcı olur ve pankreatik sindirim enzimlerinin aktive olması için optimal pH'yı sağlar. Sindirim enzimleri pankreatik asiner hücrelerde sentezlenerek depolanır ve kolesistokinine ve vagal kolinerjik uyarıya yanıt olarak salgılanır. Pankreatik enzimler proteolitik (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve elastaz), lipolitik (lipaz, kolipaz ve fosfolipaz A2), amilolitikler (amilaz). Her ne kadar lipaz ve amilaz aktif formda salgılanmaktaysa da proteolitik enzimler ve fosfolipaz A2 inaktif "zimojenler" olarak salgılanır. Tripsinojenin tripsine aktivasyonu, duodenal enzim enterokinazla karşılaştığında olur. Daha sonra tripsin diğer zimojenleri aktif forma dönüştürür. Barsaklarda proteolitik enzimler proteinleri peptidlere sindirir, lipaz yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalar, fosfolipaz A2 bilier lesitinin lizolesitine dönüşümünü katalizler ve amilaz da nişastayı disakkaritler ve dekstrine çavirir. Enzim sentezi, "düzensiz endoplazmik retikuluma" bağlı polizomlarda yeni oluşmuş enzimlerin çeşitli subselüler kompartmanlarda dolaşarak zimojen granülleri şeklinde depolanmasıyla son bulur. Gerek duyulmayan intraselüler bileşenleri yıkan lizozomal enzimler de benzer bir işlemlerle sentezlenirler. Sindirim enzimlerinden izole edilerek lizozom

denilen başka subselüler yapılarda ayrı olarak depolanırlar. Salgılama uyarısı, zimojen granül membranının asiner hücre apikal membranıyla birleşmesine yol açar ve enzimler duktuslara boşaltılırlar. Lizozomal enzimlerin (katepsin B) hücre içinde birleşmeleri durumunda tripsinojeni aktive edebildiklerine ilişkin deneysel kanıtlar bulunmamaktadır. Yani lizozomal enzimlerin inaktif sindirim enzimlerinden ayrılması, enzim aktivasyonunu izleyebilen hücresel zedelenmeyi önlemek için önemli olabilir. Bu şekilde anormal intraselüler enzim aktivasyonu insanlarda olabirliğı bilinmemekle birlikte pekçok deneysel hayvan modelinde pankreatit nedeni gibi gözükmeştir. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde diğere vücut sistemlerinde olduğı gibi hormonal ve sinirsel olmak üzere iki ana mekanizma söz konusudur. Ancak her iki sistem arasındaki yakın etkileşimden dolayı bu ayırım mutlak olmaktan uzaktır. Hormonal kontrolün temel elemanları sekretin ve kolesistokinindir. Sekretin duodenumun asidifikasyonu sonucu ince bağırsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salınmaktadır. 27 amino asitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. Bikarbonat salınımını çok şiddetli, enzim salınımını ise daha zayıf bir biçimde uymaktadır. İkinci temel eleman kolesistokinin (pankrezozmin) 33 amino asitli bir polipeptid olup ince barsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salınmaktadır. Enzimden zengin pankreas salgısına yol açmakta, bikarbonat salınımını ise zayıfça uymaktadır. Bu iki temel hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğere hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkili iseler de bu etkileri oldukça azdır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde ikinci ana mekanizma sinirsel kontrol olup vagusun uyarılması sonucu asetilkolinin asiner hücrelere doğrudan etkisi ve dolaylı olarak da mideden asid salınımı ile etkisini gösterir. Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir[18][19].

2.2 Akut Pankreatit

2.2.1 Tarihçe

İlk kez Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir. Ana Pankreas kanalı 1642 yılında Johann Wirsung ve aksesuar pankreas kanalı ise 1724 yılında G.D. Santorini tarafından tanımlanmıştır [20] .

Büyük İskender'in (MÖ 856-823) 33 yaşında alkol tüketiminin olduğu bir yemeğin sonrasında ani başlayan karın ağrısının ve muhtemelen bunun da neden olduğu AP bağlı 10. günde öldüğü iddia edilir.

Halsted ve Opie, 1901 yılında AP nedeniyle ölmüş iki hastasının otopsi bulguları olarak Ampulla Vateri'de impakte olmuş safra taşlarının varlığını bildirmişler ve safra taşına bağlı pankreatit patogenezi tanımlamışlardır[21][22].

1925'de Moynihan AP bağlı mortalite ve morbiditenin değerini "karın içi organlara sekonder olarak meydana gelen felaketlerin en kötüsü" şeklinde tarif ederek belirtmişti[23].

1929'da Elman amilaz düzeyinin AP olgularında yükseldiğini göstermiş. 1974 yılında Ranson ve arkadaşları şiddetli pankreatit geçirenlerin erken tanınmasını kolaylaştıracak prognostik skorlama sistemini tanımlamışlardır[21][24].

1980'lerde APACHE II sistemi pankreatit şiddetini derecelendirmek için bir araç olarak kullanılmaya başlandı.

1990'ların başında Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (CTSI) ise Emil J. Balthazar ve arkadaşları tarafından geliştirilen akut pankreatit şiddetini belirlemek için kullanılan bir evreleme sistemidir[21][24][25].

19. ve 20. yüzyılda A.P ile etilizm ve diğer faktörler arasındaki ilişki üzerine pek çok araştırma yapılmış olup son 30 yılda araştırmalar pankreas içi enzimlerin nasıl aktif hale geçtikleri üzerine odaklanmıştır. AP medikal tedavisinde birçok ajanda denenmiş olduğu halde , bu tedaviler destekleyici olmaktan ileri gidememişlerdir [26].

2.2.2 Akut Pankreatit Tanım

AP, GİS sık görülen bir hastalıdır. İnaktif pankreas enzimlerinin pankreas dokusunda çeşitli nedenlerle aktif hale gelmesi ve pankreas dokusunun kendisini sindirmesi olayıdır (otodijesyon). AP, 1992 Uluslararası Akut pankreatit sempozyumuna göre lokal dokularda ve diğer bazı organlarda değişikliklerle karakterize, Akut Pankreatit (AP) karın ağrısı ile amilaz ve lipaz gibi pankreas enzimlerinde yükselmeye seyreden pankreasın inflamatuvar sürecidir[27][28][29][30].

2.2.3 İnsidans

Akut pankreatitin yıllık insidansı 100,000 kişi başına 13 ila 45 arasında değişmektedir, erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha sıktır. Akut pankreatit vakaların %80-90'nından safra kesesi taşı, %10-20'sinden etilizim sorumludur. Etilizim, erkeklerde safra kesesi taşı; kadınlarda ise insidansı artırır. Vakaların %10-15'i şiddetli akut pankreatit, %80'i ise nekrotizan pankreatit şeklindedir[2].

2.2.4 Patogenez

Akut pankreatitin gelişiminde pankreas asinar hücreleri ana rol oynamaktadır. Safra taşı veya alkol gibi tetikleyici faktörler, asinar hücreleri uyararak, sindirim enzimlerinin (tripsinojen, prokarboksipeptidaz A1) aktive olmasına neden olmaktadır[31]. İnce bağırsağa ulaşmadan bu enzimlerin aktive olması anahtar rol oynamaktadır. CCK aşırı uyarılması sonucu, tripsinojen kendi aktivasyonu olmakta ve katepsin B uyarılması sonucu erken dönemde tripsin aktivitesi artmaktadır. Kalsiyum yüksekliği ve asit pH tripsinojen otoaktivasyonunu arttırmaktadır. Bu aktive olan enzimler, zimojen granülünden kaçmakta ve asinar hücreleri yok ederek inflamatuvar mediatörlerin ve vasküler permeabiliteyi arttıran ajanların salınımına yol açmaktadır. Erken dönemde aktive olan tripsin kompleman sistemini aktive ederek nötrofil ve makrofajlardan serum ve pankreatik doku içerisine daha fazla tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına yol açmaktadır. Bu salgılanan faktörler, pankreasta ödem ve iskemiye neden olarak nekroza kadar giden geniş bir pankreatit

spektrumuna yol açmaktadır. Bu inflamatuvar faktörler, ayrıca sistemik etkilere de sahip olup kapiller damarlardan sızıntıya, ateş ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Tüm bu olayların sonucunda pankreasta apoptozis ve nekroz ortaya çıkabilmektedir[9]. Bu sitokinlerin mekanizmasının tam anlaşılması ile gelecekte yeni terapötik ajanların elde edileceği ümit edilmektedir[32][33].

2.2.5. Etiyoloji

AP olgularının %80'i safra taşına veya alkole sekonder olarak ortaya çıkmaktadır[34]. Alkol ve safra taşları akut pankreatit kliniğinin oluşumunda en büyük paya sahip olsa da, pek çok neden akut pankreatit yapabilmektedir . ABD verilerine göre alkol ve safra taşı akut pankreatit olgularının %80' inden sorumludur [35]. Türkiye'de akut pankreatitin en sık nedeninin safra taşı (%80,9) ve alkolün olduğu bildirilmiştir[36].

Akut pankreatitin etiyolojik nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir .

Tablo 1 : Akut Pankreatit Nedenleri :[37][38]

Obstrüktif Nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Safra taşları ve Safra çamuru• Koledok kisti ve koledokosel•Tümörler•Parazitler•Pankreas divisium•Oddi sfinkter disfonksiyonu• Kr.pankreatit•Duodenal obstrüksiyon (duodenum divertikül, Crohn hastalığı)•Diğer nedenler: Koledok taşları, duodenal divertiküller
Alkol, Toksinler, İlaçlar	<ul style="list-style-type: none">•Akrep sokması•Organofosfat insektisitler•Sınıf 1: Asparaginaz, pentamidin,azatioprin, steroidler,sitarabin,sulfametoksazol-trimetoprim, didanozin,furosemid,sulfasalazin, mesalazin, sulindak, merkaptopürin,Tetrasiklin,opiyatlar,valproikasit,pentavalan antimonials, çeşitli östrojenler.•Sınıf 2:Parasetamol, hidroklorotiyazid, karbamazepin, interferon, sisplatin, lamivudin, siklopentiyazid, oktreotid, enalapril, fenformin eritromisin, rifampisin.
Metabolik Bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliseridemi• Hiperkalsemi
Cerrahi Sonrası	<ul style="list-style-type: none">• Postercp• Abdominal veya kardiyak operasyondan sonrası
İnfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Mycoplasma• Lejyonella•Leptospira• Salmonella• Kabakulak, koksaki• Hepatit B• Sitomegalovirus• Varisellazoster•Herpes• Ascaris• Kriptosporodium• Toksoplazma
Genetik	<ul style="list-style-type: none">• PRSS1• SPINK1• CFTR
Otoimmün	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik lupus eritematozus• Sjögren sendromu
Diğer	<ul style="list-style-type: none">• Gebelik• Vasküler-İskemik• Travma• Böbrek yetmezliği• İdiopatik

Safra Taşları: Akut pankreatitli hastaların %60'ında safra taşı yer almaktadır. Safra taşlarının hangi mekanizma ile pankreatit atağını başlattıkları tam olarak bilinmemektedir. Safra taşlarının tedavi edilmemesi durumunda %36-63 oranında tekrar akut pankreatit gelişmekte, bu taşların cerrahi olarak tedavi edilmesini takiben risk %2-3 oranına kadar düşmektedir. Taşın AP yapma riski, taşın büyüklüğü ile ters orantılıdır[39][40][41]. Safra taşının Oddi sfinkterinden geçişi ile pankreatit süreci arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir [42] .

Alkol: Safra taşlarından sonra en sık saptanan AP sebebi olarak alkol olarak bilinmektedir. Oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir . fakat bazı teoriler öne sürülmüştür . Bunlar arasında: [43][33]

1. Alkolün asinar hücreler üzerindeki direkt toksik etkisi, zimojenlerin prematüre aktivasyonunu tetiklenmesi,
2. Kolesistokininin (CCK) stimülasyonu sonucu küçük pankreatik kanallarda protein çökmesi,
3. Ampullar stimülasyon sonucu ampullar pankreatik reflekslerin aktive olması ve asinar ve vasküler sistemleri etkilemesi.
4. Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitlerin oluşumu
5. Asetaldehit ve oksidatif strese karşılık pankreatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve kollajen ile matriks proteinlerinin artmış üretimi şeklinde sayılabilir.

İlaçlar: İlaçlara sekonder gelişen pankreatit yaklaşık (%0.4-1.4) nadiren olmaktadır. 120' den fazla ilaç suçlanmıştır. İmmunolojik veya hipersensivite reaksiyonları ilaca bağlı pankreatit gelişebilmektedir. İlaçtan 4-8 hafta sonra ortaya çıkar ve doz bağımlı değildir. İlacın tekrar alımından sonra genellikle günler veya saatler içinde tekrar pankreatit gelişebilir[44] .

İlaca bağlı pankreatit bildirilen vaka sayısı, uygun gecikme periyonun gösterilmesi ve yeniden ilacın alınmasıyla reaksiyonun görülmesine göre

sınıflandırılmıştır (sınıf I-IV) [45]. Sınıf I ve II ilaçlar pankreatit geliştirmede en potenttir . Sınıf I ve II aşağıda ki gibi sıralanmıştır[38][37].

Sınıf I: Asparaginaz, pentamidin, azatioprin, steroidler, sitarabin, sulfametoksazol-trimetoprim, didanozin, furosemid, sulfasalazin, mesalazin, sulindak, merkaptopürin, tetrasiklin, opiyatlar, valproik asit, pentavalan antimonials, çeşitli östrojenler

Sınıf II: Parasetamol, hidroklorotiyazid, karbamazepin, interferon, sisplatin, lamivudin, siklopentiyazid, oktreatid, enalapril, fenformin eritromisin, rifampisin.

DM tedavisinde kullanılan GLP-1 agonisti tedavisi ilişkili de pankreatit vakaları bildirilmiştir[46].

Hipertrigliseridemi: Hipertrigliseridemi AP vakalarında yaklaşık %2-5'i teşkil etmektedir .Trigliserid seviyesi 1000 mg/dl'yi geçince AP atağı olabilir . trigliserit seviyesi 500-1000 mg arasında olsa da , bazen AP atağını gelişebilir . serum trigliseridlerinden serbest yağ asitleri, pankreatik kapillerlerde pankreatik lipazın etkisiyle toksik konsantrasyonlarda salınmaktadır [47] .

Ayrıca hipertrigliseridemi ile ilişkili lipoprotein metabolizmasının kalıtsal bozukluklarında çocuklarda hipertrigliseridemiye sekonder pankreatit vakaları bildirilmiştir [48].

Hipertrigliseridemiye sekonder AP serum amilaz düzeylerindeki yükselmenin belirgin olmamasıdır. Bu durumun nedeni hipertrigliseridemik serumun amilaz düzeyini hemodilüsyona uğratması olarak açıklanmaktadır [49].

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Sonrası: AP , ERCP sonrası görülebilen en sık komplikasyondur. Sıklığı yaklaşık %2-7 arasında seyretmektedir [50]. Yalnızca sfinkterotomi yapılan olgularda bu oran daha düşüktür. Retrospektif çalışmalarda %1 olup, prospektif çalışmalarda en azından %5 oranında risk olduğu gösterilmiştir. Post endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi pankreatiti (PEP)'i önlemek amacıyla riskli hastalarda profilaktik pankreatik stent koymak pankreatit riskini önemli ölçüde azalttığını gösterdi [51][46]. PEP riski birçok faktöre bağlı olarak gelişmektedir. Bu faktörler operatör ilişkili, hasta ile ilişkili ya da işlemlerle ilişkili olabilir[44][52]. Operatör ilişkili faktörler yetersiz

deneyim ve eğitim azlığından kaynaklanır. Hasta ile ilişkili faktörler genç yaş, kadın cinsiyet, normal serum bilirübini, rekürren pankreatit öyküsü, daha önceki ERCP sırasında pankreatit öyküsünün olması, Oddi sfinkter disfonksiyonunun olmasıdır. İşlem ile ilişkili faktörler ise zor biliyer kanülasyon, pankreatik kanal enjeksiyonu, oddi sfinkterine yönelik manometrik işlem yapılması, precut sfinkterotomi, pankreatik sfinkterotomi, minör papilla sfinkterotomisi, biliyer balon sfinkteroplasti, ampullektomi yapılması olarak sayılabilir [53][51][46] .

Postoperatif/Travma : Batın travması vakalarında amilaz ve lipaz seviyelerinde artışa , %5 oranında da AP'ye neden olur. Künt veya penetran travma pankreası zedeleyebilir fakat bu tür yaralamalar bezin retroperitoneal lokasyonu nedeniyle sık değildir. Genelde penetre travmalarda (bıçak, kurşun v.s), künt travmalara göre daha sık oluşur. Künt travmalar, pankreasta ezilmeye ve duktal hasara yol açarabilir[54][55]. Postoperatif pankreatit özellikle mide operasyonlarından sonra %0.8-17 oranında travmatik akut pankreatit gelişebilmektedir. Bu ameliyatlarda sırasında direkt pankreasa olan travmalar veya pankreasın kan dolaşımının bozulması pankreatite neden olmaktadır[33].

Hiperkalsemi:Hiperparatroidli hastaların %1,5'unda oluşmaktadır (Ca⁺⁺, pankreatik kanalda birikir ve tripsini aktive eder) [56]. Hiperparatroidli hastalarda aşırı doz Vitamin D alınımından sonra ve familial hipokalsiürik hiperkalsemi gibi durumlarda, kalsiyum taşlarının pankreasta intraduktal presipitasyonu, kalsiyumun bazı pankreas enzimlerini aktif hale (tripsini) getirmesi sonucu pankreatit gelişir .

Enfeksiyon: AP nedeni olabilecek bir çok etken olabilmektedir; mycoplasma, ejiyonella, leptospira, salmonella , kabakulak, koksaki , hepatit B, sitomegalovirus, varisellazoster, herpes, ascaris, kriptosporidium ve toksoplazma [37][38].

2.2.6. Klinik Semptom ve Bulgular

Pankreatit sırasında görülen semptom ve bulgular oldukça geniş olup akut miyokardiyal ve intraabdominal olaylarla çok sık karışabilmektedir. Hastaların %80-85'inde karın ağrısı dominant semptom olup %50 oranında çok şiddetli ve sırta vuran tarzdadır. Biliyer kolik sırasında görülen ağrıya nazaran daha şiddetli olup zaman

içerisinde artış göstermektedir. İkinci sıklıkta görülen semptom bulantı-kusma olup hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür. Fizik muayene sırasında hastalar genellikle huzursuz olup batın genelinde distandü ve epigastrik dolgunluk mevcuttur. Her iki üst kadranda daha belirgin olmak üzere yaygın hassasiyet ve orta şiddetli defans mevcut olup hemorajik pankreatitte flank bölgesinde gri renk değişimi “Grey-Turner Sign” ve göbek çevresinde “Cullen Sign” denilen gri renk değişimi görülebilir. Ayırıcı tanıda sıklıkla peptik ülserle ait komplikasyonlar, akut kolesistit, mezenterik vasküler oklüzyon, peritonit, miyokardiyal infarktüs ve pulmoner inflamasyon düşünülmelidir[33] .



Şekil 2 : Bilateral Grey Turner Bulgusu **Şekil 3 : Cullen Belirtisi**

2.2.7. Tanı

Akut pankreatit tanısında anamnez ve fizik muayene ön planda olup tanıya yardımcı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır .

2.2.8. Laboratuvar Testleri

Serum amilaz düzeyi en sık kullanılan tanı aracı olmakla beraber, akut pankreatitle başvuran hastaların %95'inde yüksek bulunmakta ve diğer intraabdominal patolojilerde de %5 oranında yüksek bulunabilmektedir. Perfore peptik ülser, biliyer litiyazis, intestinal obstrüksiyon ve mezenterik infarktüs, serum amilaz düzeyinin yüksekliği en sık görülen diğer intraabdominal patolojilerdir.

Semptomlar başladıktan sonra ilk 12 saat içinde hızla yükselir ve 3-5 gün içinde normale döner. Zirve değerine 12-72 saat arasında ulaşır[57]. Akut ataktan 10 gün sonra devam eden yüksek amilaz düzeyi psödokist veya apse oluşumunu düşündürmelidir[58]. Yüksek serum lipaz düzeyi daha spesifik olmakla beraber ölçülmesi daha zordur. Akut atakta lipaz seviyesi 8-10 günde yüksek kalır . Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre kaldığı için amilazdan daha spesifiktir. Serum lipaz yüksekliği ile ilişkili diğer tablolar: kronik pankreatit, renal yetmezlik, akut kolelitiyazis, barsak obstrüksiyonu veya infarktı, duodenal ülserasyon, pankreatik taş, pankreatik tümörler, diyabetik ketoasidozis, HIV hastalığı, makrolipazemi, post-ERCP/travma, çölyak hastalığı, idiyopatik ve ilaçtır[59][60].

Lipaz/Amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit tanısında kullanılabilir. Hipokalsemi sık görülen bir bulgu olmakla beraber perfore peptik ülser olgularında da görülebilmektedir. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, pankreatik-associated protein, prokarboxipeptidaz-B, karboxipeptidaz B aktivasyon peptid, serum ve idrar tripsinojen-2, fosfolipaz A-2, serum amiloid protein-A, substans P, platelet aktive edici faktör, interlökin 1, 6, ve 8, tümör nekrozis faktör-alfa veya soluble tümör nekrozis faktör , laktat dehidrogenaz (LDH), α -2- makroglobulin, Elastaz 1,düzei yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip parametreler olmakla birlikte rutin kullanıma girmemişlerdir [55][33][61].

2.2.9. Görüntüleme

Akut pankreatit tanısında kullanılan yöntemler arasında ayakta direk batın grafisi, PA akciğer grafisi, batın usg ve abdomen BT' dir .

Ultrasonografi akut pankreatit tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Özellikle biliyer pankreatitin tanı konulmasında önem taşır. Parankimde genişleme, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokist tespit edilebilir. Ultrason gebelikte de güvenle kullanılabilir[62][63]. Genelde AP'de pankreasta diffüz genişleme, baş ve korpusta fokal genişleme, AP'deki lokal komplikasyonlar varsa saptanır[64].

Bigisayarlı tomografi (BT) : Akut pankreatitte en yararlı görüntüleme yöntemidir. Kontrastlı BT, nekrozu göstermede en etkili radyolojik yöntemdir. Özellikle takibinde düzelme görülmeyen hastalarda BT ile pankreatik nekroz araştırılmalıdır. BT, hastalığın prognozu ile ilgili yeterli bilgi vermeyebilir. Organ yetmezliği ile organ hasarı akut pankreatitte birbirine paralel seyretmeyebilir[65].

Akut pankreatitin ilk haftasında çok fazla rolü olmamakla beraber doğru tanı konulması ve pankreatitin şiddetinin belirlenmesi için önerenler de bulunmaktadır. İntravenöz kontrastlı dinamik BT, pankreatik hipoperfüzyonu ve nekrozu göstermesi açısından şiddetli pankreatit olgularının tedavisinde kritik rol oynamaktadır, genellikle hastalığın 2. haftasında belirgin iyileşme göstermeyen olgularda, CRP > 210 mg/L olduğunda ve herhangi bir cerrahi girişim öncesi cerrahi tedavi planını ortaya koyması açısından önerilmektedir[66] [33] [67].

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG): BT'ye eşdeğer tanısal değerliliği vardır. Renal yetmezliği ve kontrast madde alerjisi olanlarda kullanılabilir. Çok erken dönemde BT'den duyarlıdır. MRCP de pankreatik kanal ve safra kanallarının daha iyi görüntülenmesi nedeniyle üstündür [68].

Endoskopik USG (Eus) : Endoskopik ultrasonografi hepatobiliyer taşları ve kitleleri tayin eder . Pankreas parankim ve pankreatik kanalı görüntülemeye transabdominal USG'den üstündür. Sekretin ile uyarılmış endoskopik USG sırasında papilla düzeyinde kanaldan akışa karşı direnç olduğu gösterilebilir. Bu bulgu özellikle tekrarlayan idiopatik pankreatit hastalarının değerlendirilebilmektedir [69][70].

ERCP: Pankreas kanalını ve safra yolları tıkayan lezyonlar için kullanılan tanı ve tedavi yöntemidir[71]. Akut pankreatitte ilk tanısal yöntem olarak tercih edilmemelidir[72]. Sadece belirli durumlarda kullanılmaktadır. Şiddetli akut pankreatit atağı olan ve akut koledokolitiazise ikincil gelişen olgular , tüm destek tedavilere rağmen hastanın kliğinini kötüleşmesinde kullanılır. ERCP'nin sfinkterotomi sonrası kanama gibi komplikasyon gelişebilmektedir. ERCP sonrasında akut pankreatite neden olabilir [71].

MRCP: X ışını içermemediği için sık ve tekrar tetkik istenbilir , gebelere kullanılabilir. BT'ye göre daha az nefrotokite sahiptir [73]. Pankreas kanalları ve tüm ekstrahepatik safra yollarının noninvaziv olarak değerlendirilmektedir.

2.2.10 Akut Pankreatit Sınıflaması

İnterstisyel Ödemli Pankreatit

Makroskopik olarak gland büyük, BT'de pankreas parankimi homojen dağılım gösterir ve peripankreatik alanda inflamatuvar değişiklikleri gözlenmektedir. Çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli, sertçe yağ nekrozu alanları dikkati çeker. İnterstisyel ödemli pankreatit genellikle ilk hafta içinde düzelir[71].

Nekrotizan Pankreatit

Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda peripankreatik doku ya da her ikisinde birden nekroz gelişir [74].

Enfekte Pankreas Nekrozu

BT'de pankreas ve/yada peripankreatik dokular içinde ekstraluminal gaz olduğunda veya perkütan ince iğne aspirasyon (FNA) ile alınan kültürde gram boyamada bakteri / mantar üremesi olduğunda enfekte pankreas nekrozu tanısı alır . Enfekte pankreas nekrozunda antibiyotik tedavisi gereksinimi ve acil müdahale ihtiyacı vardır [74].

2.2.11. Akut Pankreatit Komplikasyonları

Lokal Komplikasyonlar

Psödokist: Hastaların %1-3'ünde psödokist gelişmekte. Pankreasın en sık rastlanan kistik lezyonudur . Psödokist oluşumu şikayetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Akut ve kronik pankreatit veya pankreas travması sonrası gelişen inflamatuvar kaynaklı bir olaydır. Gerçek bir kist duvarı değildir ancak ondan daha sağlamdır.

Psödokist klinik olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, kusma, kilo kaybı, ateş, batında kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, vena cava inferiora bası nedeniyle bacaklarda ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Tanıda kan amilaz düzeyi güvenilir bir bulgu olup klinik bulgular düzelmesine rağmen amilazın 10 günden daha fazla süreyle yüksek kalması veya amilaz düştükten sonra tekrar yükselmesi psödokist düşündürür. Radyolojik olarak psödokistin tanısının konulabilmesi için usg ve abdominal BT yardımcı olmaktadır. Pre-operasyon döneminde psödokist hakkında lokasyon bilgi edinebilmek için rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir [75][76].

Psödokistler çoğunlukla spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise takip edilir . Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişirse cerrahi endikasyonu vardır [77][75].

Pankreatik nekroz

Fokal veya diffüz nekroz şeklinde olabilmektedir . 2-3. hafta sonra ortaya çıkar, Steril veya infekte olabilir. Medikal olarak tedavi edilir. İnfekte pankreatik nekrozlar ise cerrahi yöntemlerle tedavi edilir. Pankreatik nekroz dinamik spiral BT'de saptanır.

2.2.12. Prognoz

C-Reaktif protein (CRP) : Akut inflamatuarda yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır . Değerlerinin tanı konduktan 24-48 saat sonra çalışılması prognoz açısından faydalı bilgiler verebilir [78].

CRP bir akut faz reaktanı olup akut pankreatit için spesifik bir test olmamasına rağmen 10 mg/dl ve üzerindeki gibi çok yüksek değerler güçlü bir şekilde şiddetli pankreatit atağını göstermektedir.

Prokalsitonin: En hızlı yükselen akut faz reaktanıdır. Ciddi pankreatit vakalarında saptamada %86 oranında doğru sonuç verdiği gösterilmiştir [79]. Prokalsitonin düzeyi 0.5 ng/ml üzerine çıktığında akut enflamasyonun belirleyici

olarak kabul edilmektedir. Yüksek seviyelerde PCT değerleri septik enflamasyon, ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda ve akut pankreatitlerde rapor edilmiştir [80].

IL-6 : İlk 24 saat içinde bakılan IL-6 düzeyinin AP şiddetini göstermede CRP ve APACHE II skoruna üstün olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır [81].

Ranson Kriterleri: AP'nin şiddetini belirlemede üç dekattan daha uzun süredir kullanılan skorlama sistemidir[82][83]. Bu skorlamanın primer amacı ciddi AP'li hastalarda erken operatif müdahale endikasyonunu değerlendirmek idi[33][83].

Tablo 2: Ranson Kriterleri

Nonbilier pankreatit için Ranson Kriterleri

	Başvuru anında	İlk 48 saatte
1	>55 yaş	>%10 hematokrit düşüşü
2	WBC> 16000	>5 mg/dl BUN artışı
3	>200 mg/dl kan glukozu	<8 mg/dl seruc Ca düşüşü
4	>350 IU/l LDH	Arter pO ₂ 60 mm/hg
5	>250 U/dl SGOT	>4 mEq/l baz defisiti
6		>6 lt'den fazla sıvı sekestrasyonu

Bilier pankreatit için Ranson Kriterleri.

	Başvuru anında	İlk 48 saatte
1	>70 yaş	>%10 hematokrit düşüşü
2	WBC> 18000	>2 mg/dl BUN artışı
3	>220 mg/dl kan glukozu	<8 mg/dl Seruc Ca düşüşü
4	>400 IU/l LDH	>5 mEq/l baz defisiti
5	>250 U/dl SGOT	>4 lt'den fazla sıvı sekestrasyonu

APACHE II Skoru :

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. Muhtemelen AP'de en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Kullanımı zor olup 12 fizyolojik ölçüme ilaveten, yaş ve diğer kronik hastalık durumu da hesaplanmaktadır. Günlük olarak her gün hesaplanmakta olup iyi bir negatif prediktif değeri ve orta derece pozitif prediktif değeri vardır. Ranson ve İmrie skoruna göre daha fazla parametrenin kullanılmış olması ve daha karmaşık olması dezavantaj gibi gözükse de ilk 24 saat içinde kullanılıyor olması avantaj olarak öne çıkmaktadır. Düşen skor değeri hafif bir artış atağı gösterirken, artan skor ciddi pankreatiti göstermektedir. Skor 8 ise,

mortalite %11–18 dir[84]. Bununla beraber interstisyel ve nekrotizan pankreatit ile steril ve infekte nekrozu birbirinden ayıramamakta, ilk 24 saat için ise kötü bir prognoz belirleyicisi olarak düşünülmektedir[83].

APACHE-II skorlamasının parametreleri şu şekildedir: Vücut sıcaklığı , ortalama arteriyel kan basıncı , nabız , solunum sayısı , PaO₂, FiO₂ < 0.5 ise (A-a) O₂, FiO₂ ≥ 0.5 ise , eğer arteriyel kan gazı bakılmamışsa serum bikarbonat değeri , arteriyel kan gazı ,serum sodyum değeri , serum potasyum değeri, serum kreatinin değeri (Böbrek yetmezliği halinin varlığına göre hesaplama değişmektedir), hematokrit yüzdesi, beyaz küre sayımı, yaş, eşlik eden sağlık sorunu varlığı , Glasgow Koma Skalasıdır (15 iken 0, 3 doğru azaldıkça puan arttırılır).[83]

Tablo 3: APACHE II Skorlama Sistemi

PUANLAR	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal ateş	>4 1	39-40.9	-	38.5- 38.9	36- 38.4	34- 35.9	32- 33.9	30- 31.9	<29. 9
Ortalama kan basıncı	>1 60	130- 159	110- 129	-	70- 109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>1 80	140- 179	110- 139	-	70- 109	-	55-69	40-54	<39
Solunum hızı/dk	>5 0	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<45
Oksijenasyon a) FiO ₂ >0.5 b) FiO ₂ <0.5	50 0 -	350- 499 -	-349	- -	<200 70	- 61-70	- -	- 55-60	- <55
Arterial pH	>7. 7	7.6- 7.69	-	7.5- 7.59	7.33- 7.49	-	7.25- 7.32	7.15- 7.24	<7.1 5
Serum K	>7	6-6.9	-	5.5- 5.9	3.5- 5.4	3-3.4	2.5- 2.9	-	<7.1 5
Serum Na	>1 80	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149	-	120- 129	111- 119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa x2)	>3. 5	2-3.4	1.5- 1.9	-	0.6- 1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>6 0	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>4 0	-	20- 39.9	15- 19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
Het-3 (kan gazı yok ise)	>5 2	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

Revize Edilmiş Atlanta Sınıflandırması[74][83]

Revize edilmiş Atlanta sınıflandırılmasında akut pankreatit; akut interstisyel ödematöz ve akut nekrotizan pankreatit olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır [74][85]

- 1- Hafif AP; organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonlar yok
- 2- Orta şiddetli AP; geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelen), ve/veya kalıcı organ yetmezliğinin (>48 saat) eşlik etmediği lokal veya sistemik komplikasyonlar var.
- 3- Ciddi AP; bir veya birden fazla organın tutulduğu kalıcı organ yetmezliği var.
- 4- Organ yetmezliği tanımı aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile tanımlanmıştır a) Şok: Sistolik kan basıncının 90mmHg altında olması b) Pulmoner yetmezlik: PaO₂ değerinin 60mmHg altında olması c) Renal yetmezlik: Rehidrasyon sonrası kreatinin değerinin 2 mg/dl'nin üstünde olmasıdır.

BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis): 5 parametre içermektedir; 1-BUN >25 mg/dl 2-Mental durum bozukluğunun olması 3-Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) gelişmesi 4-Yaş > 60 olması 5-Plevral efüzyonun olmasıdır. SIRS aşağıda verilen parametrelerden iki veya daha fazlasının olması olarak tanımlandı; 1-Kalp hızı >90/dakika 2-Solunum sayısı >20/dakika veya arteriyel pCO₂ >38°C 4-Beyaz küre sayısı >12000/ml veya 4000ml altında [86] . Hastaların BISAP skorları yatışlarının ilk 24 saatindeki veriler kullanılarak hesaplanmaktadır . BISAP indeksi 3 ten büyük olan hastaların organ yetmezliğine girme olasılıkları 7-12 kat artmaktadır [87][83].

HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score):

Hasta kabulünün ilk 30 dakikası içinde 3 parametreye (reboundun olmaması, normal Hct ve kreatinin seviyesi) bakılarak yapılır. Bir araştırmada 204 hastanın 200'ünde %98 oranında doğruluğu bulunmuştur[88]. Eğer bu 3 parametre yoksa AP zararsız, masum denilmektedir[83].

Imrie's Skor (Modifiye Glasgow II Skorlaması)

Hem alkole bağılı hem de biliyer pankreatitte şiddet değerlendirmesinde %56-85 sensitivitesinden dolayı Ranson skorlamasından daha kesin sonuçlar verdiği için daha çok önerilmektedir. 8 laboratuvar parametresi kullanılarak hesaplanmakta, skor ≥ 3 ise ciddi AP olarak kabul edilmektedir (Tablo 4)[83][89]. Daha az parametrenin kullanılıyor olması Ranson skorlamasından daha çok tercih edilme nedeni olarak görülmektedir (53)[83].

Tablo 4 : Glasgow (İmrie) Kriterleri

İlk 48 saat içinde	
PO ₂	<60 mmHg
Yaş	>55
Nötrofiller	>15.000/mm ³
Kalsiyum	<8 mg/dL
Renal fonksiyon (BUN)	>16 mg/dL
Enzimler (LDH, AST)	>600, >200 U/L
Albümin	< 3.2 mg/dL
Şeker	>180 mg/dL

Skor ≥ 3 olması ciddi AP olarak değerlendirilir.

(Blamey S, Imrie C, O'Neill J, Gilmour W, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis Gut. 1984;25:1340-1346.)

Organ Yetmezliği Bazlı Skor

AP'nin erken dönemlerindeki organ yetmezliği için risk faktörlerini tanımlamak çok önemlidir. Çünkü organ yetmezliği, AP şiddetini gösteren bir markerdir. Bu anlamda organ yetmezliği için bir çok skorlama sistemi varken kendisi direk bir ölçüm aracı değildir. Bununla beraber muhtemel kalıcı organ yetmezliğini tahmin etmek için bir çok skorlama sistemi geliştirilmiştir [71]. Tüm bu skorlamalar, tutulan organ sayısı ve her bir organın disfonksiyon derecesi baz alınarak yapılmıştır. Bazıları da inotropik veya vazopresör ajan kullanımı, mekanik ventilasyon ve diyalizi baz almaktadır[90]. 48 saatten daha fazla süren kalıcı organ yetmezliği

önemli görünmektedir[91]. Tüm hastalar, yatışının ilk 7 gününde, laboratuvar değerleri ve günlük klinik ölçümleri ile organ yetmezliği açısından değerlendirilmelidirler[92]. Çünkü ciddi AP'li hastalarda, ölümlerin yaklaşık %50'si ilk hafta içinde ortaya çıkmaktadır[93][83].

Bilgisayarlı Tomografi (BT) Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru):

Kontrastlı BT, AP'li hastaların görüntülemesinde çok önemli olup, AP şiddetinin değerlendirilmesinde tavsiye edilmektedir[94]. Balthazar ve arkadaşları tarafından 1990 yılında tanımlanan bu skorlama; nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı kolleksiyonlarının varlığına dayanılarak geliştirilmiştir[94]. Balthazar ve arkadaşları tarafından 1990 yılında tanımlanan bu skorlama; nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı kolleksiyonlarının varlığına dayanılarak geliştirilmiştir (Tablo 5). Maksimum skor 10'dur, eğer skor ≥ 6 ise ciddi hastalık var demektir. Yapılan bir çalışmada nekrozun $>30\%$ olması ile mortalite ve morbidite arasında çok güçlü bir ilişkinin olduğunu göstermiştir[64]. Bu nedenle hastalığın şiddetini belirlemede en önemli parametrelerden biridir. Bununla beraber; nekrozun varlığı organ yetmezliğini tahmin etmek için şart olmayıp, ancak tedavi yaklaşımını değiştirmesi bakımından önemlidir[95]. Yapılan bir retrospektif çalışmada, 268 AP'li hasta BT şiddet indeksi ile değerlendirilmiş. BT indeksi >5 olanlar, <5 olanlardan ölüm riski 8 kat, hastanede kalma süresi 17 kat, nekrozektomi geçirme riskinin 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir[96]. Bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi, akut pankreatitin erken döneminde BT görüntülemenin tanıya olan katkısını arttırmaktadır. Nekrozun varlığı ile hastalığın ciddiyeti arasında bir ilgi var iken, organ yetmezliği arasında bir korelasyon yoktur[97]. Tüm bu skorlama sistemlerinin ciddi AP'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi, skorlama zamanlaması ve kullanılan parametrelerin cut off değerlerine göre %55 ve %90 arasında değişse de, bu skorlamaların tamamlanması için en azında 48 saati doldurmaları gerekmesi veya skorlamanın kendisinin karmaşık olmasından dolayı, kullanımlarını kısıtlamaktadır. Yine de her ne kadar AP'e spesifik APACHE II geliştirilmemiş olsa da, erken kullanımı ve güvenilir olmasından dolayı APACHE II'nin kullanımı önerilmiştir[98][83].

Tablo 5: Balthazar Skoru (CT Severity Index [CTSI])

Kontrastsız BT		
Grade	Bulgular	Skor
A	Normal pankreas - normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, retroperitoneal peripankreatik yağ kontrast tutmuyor	0
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, konturlar düzensiz olabilir, heterojen kontrast tutulumu olabilir fakat peripankreatik inflamasyon üzerinde tutulum yok	1
C	Pankreas içi anormallikler ile peripankreatik inflamasyon	2
D	Intrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitoneumda 2 veya daha fazla gaz koleksiyonları	4
Kontrastlı BT		
Nekroz oranı (%)		Skor
0		0
<33		2
33-50		4
≥50		6

CTSI = Kontrastsız BT skoru + Kontrastlı BT: maximum = 10, ≥6 = ciddi hastalık. Balthazar, EJ, Robinson, DL, Megibow, AJ, Ranson, JH, Radiology 1990; 174:331.

2.2.13. Tedavi

Ekip çalışması özellikle şiddetli pankreatitin ve komplikasyonların yönetimi için son derece önemlidir. Radyolog BT şiddet indeksine göre pankreatitin şiddetini tayin eder. Gastroenterolog gerekli ise ERCP ve sfinkterotomi yapar. Cerrah infekte nekroz için nekrozektomi yapar. İnfeksiyon hastalıkları uzmanı da pankreatik infeksiyonlar için uygun antibiyotikleri seçer. Ama bu işlemler yapılırken hastanın yoğun bakımda uzman bir kişi tarafından hemodinamik monitorizasyonu, sıvı tedavisi, kardiovasküler, pulmoner ve renal yetmezliğinin yönetimi yapılmalıdır[99].

AP tedavisinin amacı altta yatan faktörleri ve AP'i düzeltmektir. Hafif vakalarda tolere edebiliyorsa oral beslenmenin kesilmemesi yoksa intra venöz sıvı verilmesi (kalp tolere ediyorsa 200-300 cc/saat iv), elektrolitlerin replasmanı, ağrının kontrolü (narkotikler), oksijen saturasyonu takibi önerilir.

Multiorgan Yetmezlik Tedavileri:

Solunum: Hipoksemi (oksijen saturasyon < %90)'de oksijen inhalasyonu,ARDS tedavisi uygulanmalı.

KKY, AMİ, kardiyojenik şok, ritm bozukluklarının tedavisi : Hipotansif hastalarda dopamin uygulanması pankreas dolaşımı için yararlıdır.

Metabolik komplikasyonlar: Hiperglisemi, hipokalsemi(iyonize) ve hipomagnezemi de uygun tedaviler verilmeli [100].

Elektrolit Tedavisi : AP seyri sırasında hipokloremi, hipokalemi ve hipokalsemi görülebilir ve böyle durumlarda KCl, NaCl ve Ca replasmanı yapılmalıdır. Ca seviyesi hipoalbuminemiye bağlı olarak azalabilir. Eğer iyonize Ca düşük ise replasman gerekir. Hastalarda hipomagnezemi de bulunabilir; bu tablonun düzeltilmesi Ca düzeyinin de normale dönüşü hızlandırılacaktır [101].

Ağrı : Akut pankreatit tedavisinin önemli bir bölümü de ağrı tedavisidir. Ağrı santral sinir sisteminin uyarılmasıyla pankreatik sekresyonları arttırmaktadır. Morfin ve benzeri türevleri oddi sfinkterinde basıncı arttırdığı için meperidin tercih edilmelidir[102][103].

Antibiyotik Tedavisi :

1-Ödematöz akut pankreatitte antibiyotik tedavisi gerekli değildir .

2-İnfekte nekroz, abse ve ko-infeksiyonlar varsa: imipenem veya meropenem, 3.kuşak sefalosporinler, piperasilin, mezlosilin ve metronidazol uygun antibiyotiklerdir. %75'i monomikrobiyal, en sık gram (-) aerobik veya anaerobik bakteriler(E.coli, Enterobacter aerogenes, P.aeruginosa, Proteus, Klebsiella pneumoniae, Bacteroides), bazen gram (+) bakteriler:(Strep. faecalis, Stap. aureus, Strep.viridans, Stap.epidermidis), nadiren fungaldır(Candida). Bilier pankreatitte seftriakson verilmemelidir.

3-İnfekte nekrotizan pankreatitte, antibiyotik kullanımı mortaliteyi azaltır. Tedavi 14 günü geçerse fungal infeksiyon riski artar.Tedaviyle 1 haftada klinik düzelmezse BT eşliğinde İİA, gram boyama, kültür ve uygun antibiyogram ile tedavi: İİA sonucu (-) fakat klinik seyri kötü devam eden hastalarda İİA tekrarlanabilir.

Steril nekrotizan pankreatitte profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır[100].

Antibiyotik profilaksisinin, steril nekrozda verildiğinde infeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltır konusu tartışmalı da olsa önerilmektedir[104].

Nütrisyonel Destek: Özellikle Yoğun bakım ünitesinde ve nekrotizan pankreatitte önemlidir[100].

Enteral Nütrisyon: İlk 72 saat içinde, nazojejenal tüple verilir. GİS mukoza bütünlüğü ve sağlamlığı, bakteriyel translokasyonun önlenmesi için tercih edilir. Parenteral nütrisyonla göre daha üstündür, klinik ve laboratuvar düzelme daha hızlıdır, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süresi daha kısadır, yüksek protein ve düşük yağlı solüsyonlar (Peptamen 25 cc/s.) verilir.

Parantral Nütrisyon: Kateter sepsisi, tromboz-emboli riski; yüksek maliyet gibi olumsuzlukları vardır.

Oral Nütrisyon: Klinik ve laboratuvarı düzelen hastalarda açık, berrak sıvı diyet; günde 250–1000 kcal olmalıdır (KH'dan zengin, yağdan fakir).

Oksijen Destek Tedavisi : Arteriyel kan gazları hasta başvurduğunda ölçülmeli ve ateletazi, plörezi, pnömoni veya hafif solunum yetersizliği durumlarında oksijen desteği sağlanmalıdır. İlerleyici solunum yetersizliğinde ise pozitif basınçlı ventilasyona geçilmesi uygun olur [101].

Endoskopik Tedaviler: Bilier A.P' te kolanjit gelişmeden ilk 72 saat içinde ERCP ve sfinkterotomi uygulanması tartışmalı ancak distal koledok taşı ve tıkanma sarılığına bağlı septik tablo varsa (T.Bill:> 4mg/dl, yüksek ateş vs..) acil ERCP önerilmektedir. Pankreas kanal rüptüründe ERCP işlemi ve erken stent konulması yararlıdır[100].

Cerrahi Tedavi : Ağır A.P cerrahi tedavinin amacı nekrotik dokuları temizlemek ve pankreas salgısını dışarı drene etmektir. İnfekte nekroz ve abse varlığında minimal invaziv girişim mümkünse öncelikle tercih edilmelidir. (Perkütan drenaj, endoskopik drenaj ve nekrozektomi, drenaj için kateter takılması gibi), Ağır pankreatitlerde yapılan laparotomilerde çeşitli cerrahi teknikler bulunmaktadır[105] .

2.3. Prokalsitonin

2.3.1. Prokalsitonin Tarihçesi

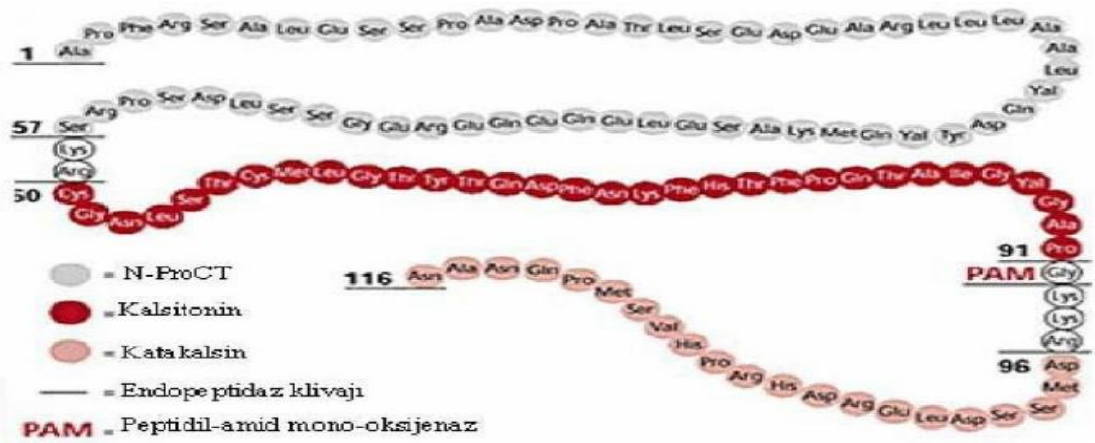
Prokalsitonin ilk olarak 1980'li yıllarda medüller tiroid kanserlerinde tumor markerı olarak kullanıldı. Kalsitonin için özgüllük ve duyarlılıkta başarılı neticeler elde edilmiştir. 1991 yılında Fransız askeri doktorların akciğerlerde toksik etkiye maruz kalmış hastalarda ve yanık hastalarında PCT değerlerinin anlamlı olduğu görülmüştür. 1992'de yanıklı hastalarda, PCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir[106]. Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tamamen tesadüfen keşfedilmiştir ve bu şekilde PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlarda bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır[106].

Paris'te 1993 yılında, Dr. Gendel çocuk hastalıkları kliniğinde, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Bunu izleyen pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın viral enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır[107].

İlk deneysel çalışmada ABD'de Profesör Dandonna tarafından gönüllülere güvenli dozlarda (4 ng/kg) endotoksin verilmiş ve sonrasında PCT ve sitokinler ölçülmüştür. PCT değerinin ilk 3 saatte zirve yaptığı, 6 saat sonra plato yaptığı ve 24 saat sonra ise eski seviyesine döndüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular göstermiştir ki PCT seviyesi endotoksin sonrası 24 saat plazmada bulunmaktadır. İkinci çalışma Profesör Smith tarafından melioidosis hastalarında yapılmıştır. Bu hastalıktan ölenlerde PCT seviyesinin 100 ng/mL üzerinde olduğu bulunmuştur[108][109].

2.3.2. PCT Molekülünün Yapısı

PCT polipeptit yapısındadır . Yaklaşık olarak 116 aminoasit içerir. Ağırlığı ise yaklaşık olarak 13 kDa'dur. PCT, tiroid bezinde üretilen 32 aminoasitten oluşan kalsitonin hormonunun öncüsü bir proteindir. Aktif kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik enzimlerin etkisi ile PCT üretilir. Preprokalsitonin diye adlandırılan 141 aminoasit içeren bir peptidin transkripsiyonu ile başlar. Bu başlangıç proteini bir sinyal dizini (1-25. aminoasitler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi, kalsitonin dizini ve katakalsin denilen PCT'nin C-terminal bölgesini içerir[110][111].



Şekil 3: PCT Molekül Yapısı

2.3.3. Prokalsitonin Sentezi

PCT ve matür kalsitonin üretimi için Calc-1 gen transkripsiyonu, normal olarak tiroid C-hücrelerinde gerçekleşir. Ancak hamster kullanılarak oluşturulan sepsis modellerinde, kalsitonin-mRNA ekspresyonunun karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin gibi ekstra-tiroidal dokularda, sağlıklı kontrollerin tiroid C-hücrelerindeki ekspresyona kıyasla, daha fazla olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, insanlarda da sepsiste, yağ dokularını da içeren ekstrasitroidal hücrelerde, mRNA ekspresyon cevabı ve Calc-1 gen transkripsiyon induksiyonu gösterilmiştir[112]. Septik koşullarda ekstrasitroidal dokular inhibisyonundan

kurtulmakta ve Calc-1 gen transkripsiyonu ile kalsitonin prekürsörlerinin sekresyonu mümkün olmaktadır. Calc-1 gen transkripsiyon ve PCT sekresyon stimülatörleri sadece bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Enflamatuar cevabın da önemli bir parçasıdır. Çünkü IL-1, insan adipositlerindeki kalsitonin mRNA'sının ve PCT sekresyonunun güçlü bir stimülatörüdür. Bakteriyel sepsis olmaksızın, ciddi SIRS (Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu) olgularında yüksek konsantrasyonlarda PCT saptanmaktadır[113]. Ancak sepsis ve sistemik enflamasyonda ilginç olarak kalsitonin oranlarında artış olmaması, alternatif bir enzimatik yolun varlığını düşündürmektedir. Gönüllü insanlara E.Coli toksini enjekte edilmiş ve 1-3 saat içinde ateş, titreme, myalji gibi semptomlar görülmüştür. Dört saat sonra PCT konsantrasyonları artmaya başlamış, 6 saat sonra pik yapmış, 8 ila 24 saat boyunca plato çizmiştir. Diğer enflamasyon belirteçleri ile kıyaslandığında PCT, daha geç pik yapmaktadır (TNF-alfa; 90 dakika ve IL-6; 3 saat). Ancak bu sitokinler 6-8 saat içinde normal düzeylere dönmektedir. Dolayısıyla, sınırlı ölçüm zamanı nedeni ile kullanım alanları daralmaktadır. CRP, 12-24 saatte yükselir ve 20 ila 72 saat boyunca plato çizer ve 3-7 gün yüksek kalır. PCT konsantrasyonları ise 2-3 gün sonra normale döner. Bu nedenle PCT'nin hastalığı monitörize etmede doğal bir avantajı bulunmaktadır. 1991'de PCT tanımlandığında sadece ciddi bakteriyel sepsiste yükseldiği düşünülmüştür. Günümüzde PCT'nin otoimmün hastalıklar, ciddi travmalar, cerrahi sonrası, yanıklar, kardiojenik şok, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir. Ancak ayırıcı tanıda, PCT konsantrasyonlarındaki artış miktarı önem kazanmaktadır. En yüksek konsantrasyonlar (≥ 10 ng/mL) bakteriyel enfeksiyonlarda[114] ve travma sonrası multiorgan yetmezliği durumlarında görülmektedir[115]. 0.5 ng/mL ve 10 ng/mL arası değerler sepsisi işaret eder. 0.5 ng/mL nin altındaki değerlerde sepsis olası değildir ancak lokalize enfeksiyonlar görülebilir. Örneğin; antibiyoterapi gereksinimi olan alt solunum yolu enfeksiyonlarında 0.25 ng/mL ile 0.5 ng/mL arası PCT değerleri saptanmıştır[115]. VGBCZ PCT nin biyolojik rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Sepsiste yıkıcı rolü olduğu bilinmektedir. PCT, septik peritonit oluşturulan hamsterlara enjekte edildiğinde, ölüm oranı iki katına çıkmış, PCT reaktif antiserum verildiğinde ise yaşam süreleri uzamıştır. 24 PCT'nin sepsis hasarındaki rolü, sepsis tanısındaki rolünü de desteklemektedir.

2.3.4. PCT'nin Klinik Kullanımı [116][117]

Sağlıklı kişilerde prokalsitonin , 0,5 ng/mL' den daha düşük olup 0,5-2 ng/mL arasındaki değerler genellikle hafif, 2-5 ng/mL arası ise orta derecede, 5 ng/mL'yi geçen değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. 10 ng/mL'nin üzeri değerler ağır sepsisi ve septik şoku düşündürür olarak değerlendirilmektedir[111].

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların sınıflandırması ile PCT değerleri karşılaştırıldığında, gram pozitif ve gram negatif arasında PCT değerleri bakımından herhangi bir anlamlılık bulunmamıştır[118].

Yoğun bakımlarda sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis şiddetinin saptanmasının, Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında, Akut pankreatitte; enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında , biliyer pankreatiti toksik etiyojiden erken dönemde ayırt etmede, Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etiyojisinin belirlenmesinde, ARDS de enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz nedenleri ayırt etmede, otoimmün hastalıklarda ayırıcı tanısında, immünsüprese hastaların takiplerinde, kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların takiplerinde, onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etiyojilerin ayırıcı tanısında, akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede, enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde, peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde kullanılmaktadır .

2.4. CRP

CRP, molekül ağırlığı 118.000 d olan pentraksin ailesinin bir üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Hepatositler tarafından salınan akut faz reaktanı protein olarak bilinmektedir. Plazma konsantrasyonu 0,3 ile 1,7 mg/L arasında değişmektedir. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. sekiz saat içerisinde pik yapabilmekte, seviyesi 500 mg/L'ye kadar yükselebilmektedir. CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Bunlar, başta ejeksiyon fraksiyonu olmak

üzere, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnek olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman 19 tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyararak düzey artışına yol açmaktadır.

Sepsisin klinik pratiğinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen yapılan çalışmalarda enfeksiyöz olan ve olmayan durumlarda oluşan sistemik enflamatuar yanıtta ayırt ediciliğinin düşük olduğu görülmektedir[119].

2.5. PCT ve CRP İlişkisi

Crp ve pct bakteriyel enfeksiyon tanısını önemli parametreler olduğundan bir süre çalışmalar yapılmış olup , geniş ölçekli (351 çalışma) bir meta-analiz çalışmasında veriler detaylı olarak değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğe ait bulguların ortalamaları alınmıştır. Enflamasyonun sebep olduğu non-enfeksiyöz vakalarda bakteriyel enfeksiyon ayırımında PCT değerleri CRP değerlerinden daha anlamlı düzeyde duyarlı bulunmuştur. PCT duyarlılık değeri 88% (95%CI, 80%–93%) , CRP ise 75% (95%CI, 62%–84%) bulunmuştur. Bu iki marker özgüllük değerleri karşılaştırıldığında PCT için 81%[95%CI, 67%–90%] bulunmuş , CRP 67% [95%CI, 56%–77%] bulunmuştur[120]. Bu sonuç PCT değerlerinin CRP değerlerinden enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumlarında daha değerli olduğunu göstermektedir. Travmaya maruz kalmış hastalarda sepsis ya da sistemik enflamatuar yanıtta yaygın kullanımı bulunmakla birlikte duyarlılık ve özgüllük konusunda açık olmayan bulgular taşımaktadır. [121].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamıza Ocak 2013 - Ocak 2019 tarihleri arasında Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji , Genel Dahiliye kliniklerinde A.pankreatit tanısıyla yatan 30 hasta dahil edildi. Çalışmamız kurumsal etik inceleme kurulu 14.02.2018 tarihli ve 36 sayılı karar numarası ile desteklenmiştir .

Araştırma tek merkezli ve retrospektif olarak planlandı. Akut pankreatit tanısı, akut karın ağrısı nedeni ile başvuran hastalara aşağıdaki kriterlerin en az iki ya da daha fazlasının bir arada bulunmasına göre konulmuştur:

- Epigastrik bölgede sırta vuran ağrı hissi,
- Serum amilaz ve lipaz değerlerinde 3 kat yada daha fazla yükseklik bulunması,
- Görüntüleme yöntemleri ile pankreatit tablosunun doğrulanması

Çalışmamızda hastalığın şiddetini sınıflandırmak üzere modifiye bilgisayarlı tomografi (BT) şiddet indeksi (Balthazar Skoru) kullanıldı. Kontrastlı BT, AP'li hastaların görüntülemesinde, AP şiddetinin değerlendirilmesinde tavsiye edilmektedir [94]. Bu skorlama; nekroz derecesi, inflamasyon ve sıvı koleksiyonlarının varlığına dayanılarak geliştirilmiştir (Tablo 6). Maksimum skor 10'dur, eğer skor ≥ 6 ise ciddi hastalık var demektir.

Hastalar kabul görmüş AP standart yönetimi kullanılarak tedavi edildiler. Tüm hastalar yatırıldıktan hemen sonra oral alımları kapatıldı. Sıvı tedavisi uygulandı, elektrolit bozukluğu düzenlendi ve analjezikler verildi. Gerekli hallerde sistemik antibiyotikler uygulandı. AP şüpheli biliyere neden olan hastalara ilk 24 saat içinde endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi yapıldı.

Tablo 6: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi (56)

Prognostik gösterge	Skor
Pankreatik inflamasyon	
Normal pankreas	0
Peripankreatik yağda inflamatuvar değişiklikler ile intrinsik pankreatik değişiklikler	2
Pankreatik ya da peripankreatik sıvı koleksiyonu ya da peripankreatik yağ nekrozu	4
Pankreatik nekroz	
Yok	0
<% 30	2
>% 30	4
Ektra-pankreatik komplikasyonlar	
Plevral sıvı, asit, vasküler komplikasyonlar, parankimal komplikasyonlar, GIS etkilenmesi	2

Hafif akut pankreatit 0–2 puan, orta 4–6 puan ve ciddi 7–10 puandır.

Tablo 7: BT Şiddet İndeksi ile Modifiye BT Şiddet İndeksi Arasındaki İlişki

	BTŞİ (0-10)	MBTŞİ (0-10)
Pankreatik özellikler		
Normal pankreas	0	0
Fokal veya diffüz büyüme	1	2
Peripankreatik inflamasyon	2	2
Tek sıvı koleksiyonu	3	4
2 veya daha fazla sıvı koleksiyonu	4	4
Pankreatik parankimal nekroz		
Yok	0	0
< %30	2	2
%30-50	4	4
>%50	6	4
Ekstrapankreatik komplikasyonlar	0	2

Tüm bu skora sistemlerinin ciddi AP'yi öngörme sensitivite ve spesifitesi, skora zamanlaması ve kullanılan parametrelerin cut off değerlerine göre %55 ve %90 arasında değişse de, bu skorlamaların tamamlanması için en azından 48 saati doldurmaları gerekmektedir. Çalışmada BT'ler başvurudan 48-72 saat sonra çekilmiştir.

Atlanta kriterlerine göre tüm hastalarda hafif ve şiddetli akut pankreatit ayırımı yapılmış ve bu sayılar kaydedilmiştir.

Çalışmamızda toplanan hastalar acil servisten yattığından dolayı ve acil servis şartlarında prokalsitonin bakılmadığı için prokalsitonin düzeyi servisimize yattığı gün istendi . Prokalsitonin Serum PCT konsantrasyonu kullanılarak ölçüldü. Bir kemilüminesan immünoassay (LUMItest PCT, Brahms Diagnostica, Berlin, Almanya). Analitik test hassasiyeti yaklaşık 0.1 ng / ml. Fonksiyonel test duyarlılığı (% 20 testler arası değişim katsayısı) yaklaşık 0.3 ng / ml. PCT'de kan örnekleri 10 dakika santrifüj edildi(-4 ° C'de dakikada 3.000 dönüş). Serum uzaklaştırıldı ve biyokimyasal analize kadar -80 ° C'de saklandı.

Hastane bilgisayar sistemi (probel) kullanarak çalışmaya dahil edilen hastaların yaş,cinsiyet,max proc, max crp, bun, kreatinin, kalsiyum, hastanın modifiye BT şiddet indeksi skorlaması, plevral effuzyonu, klinik izlem notları, epikriz notları, toplam hastanede yatış süresi incelenmiştir. Ayrıca yatış boyunca, varsa, geçirdikleri cerrahi girişimler (sayısal olarak ve tür olarak), ERCP gereksinimi, girişimsel radyoloji işlemleri ve mortalite sayıları kaydedilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- Akut pankreatit tanısı almış hastalar,
- Hasta yaşının 18 ve üstü olması,
- Hastanemizde kontrastlı üst batın BT çekilmiş olması,
- Prokalsitonin'in çalışılmış olmasıdır.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Çalışma verileri eksik olan hastalar
- 18 yaş altında olan hastalar
- A.pankreatit tanısı olup kontrastlı batın BT ve PCT kaydı olmayanlar
- Akciğer kanseri veya tiroidin medüller karsinomu olan hastalar
- Bir hafta içerisinde tekrar akut pankreatit tanısı alan hastalar aynı atak kabul edilerek çalışmaya alınmadı.

3.2. Laboratuvar Testler

Acil servisinden ya da polikliniklerinden AP tanısıyla yatan hastaların servise yattıktan hemen sonra kan örnekleri alındı. Bu laboratuvar tetkikleri aşağıda sunulmaktadır:

PCT Siemens Advia Centaur XPT immunoassay cihazında yapılmıştır (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) PCT kitinin referans aralığı 0-0.1 ng/mL'dir. CRP, ALT, amilaz, lipaz ve Ca ölçümleri Abbott Architect c16000 spektrofotometre cihazında yapılmıştır. (Abbott Park, Illinois, U.S.A) CRP referans aralığı 0-0.5 mg/dL, ALT referans aralığı 0-55 U/L, amilaz referans aralığı 25-125 U/L, lipaz referans aralığı 8-78 U/L, Ca referans aralığı 8.5-10.5 mg/dL'dir. WBC sysmex XN 1000 tam kan sayım cihazında yapılmıştır. (Wakino-hama-Kaigandori Chuo-ku, Japan) WBC referans aralığı 4-10 $10^9/L$ 'dir.

3.3. İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS-24 yazılım programı kullanılmıştır. Sayısal verilerin normallikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık ile belirtildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız Student t test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi ve Fischer Exact testi kullanılmıştır. Aktivite seviyesi ve klinik değişkenler arasında ilişkinin analizinde Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

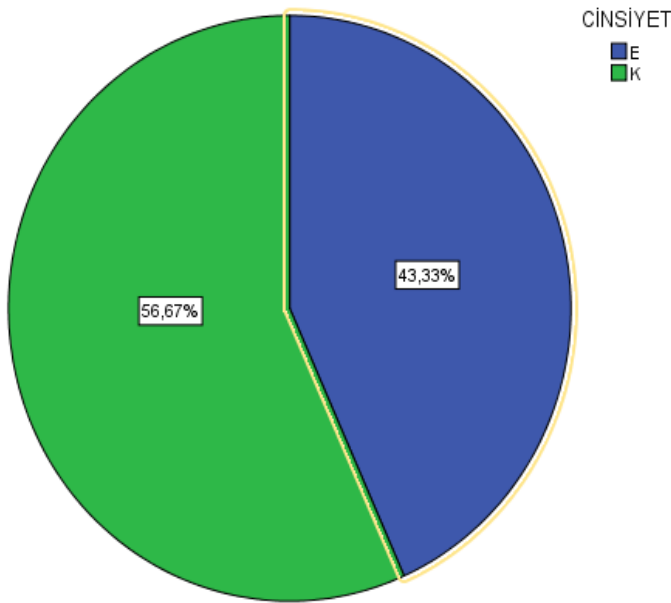
4. BULGULAR

Çalışmaya akut pankreatit kesin tanısı alan 30 hasta dahil edildi. Bu hastaların 13'ü (% 43.33) erkek ve 17'si (%56.66) kadındı; en genç hasta 38 , en yaşlı hasta ise 93 yaşında idi. Yaş ortalaması 57.55 ve standart sapması ± 16.3 olarak hesaplandı .

Tablo 8: Hastaların Demografik Özellikleri

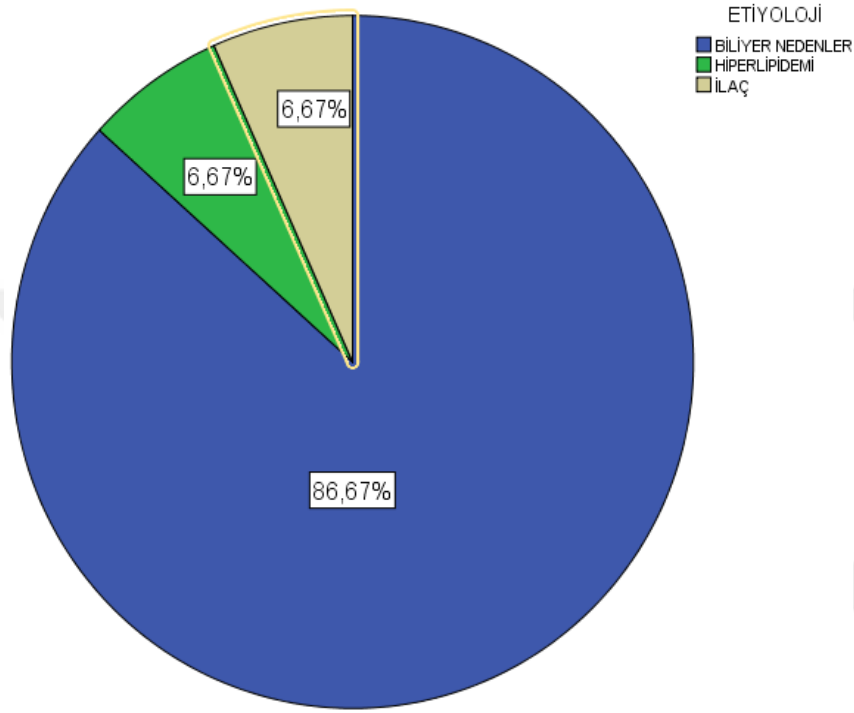
Yaş Ortalaması	57	
Yaş Std. Sapması	16.3	
Cinsiyet	Erkek	13 (% 43.33)
	Kadın	17 (%56.66)

Grafik 1 : Hastaların Demografik Özellikleri



%86.67 hastada biliyer nedenler , %6,67 hastada hipertriglestrimiye ve %6,67 ilaca bağlı olarak tespit edilmiştir

Grafik2:Akut Pankreatit Etiyolojisi



Modifiye BT şiddet indeksi skorlamasında akut pankreatitte pankreatik inflamasyonu 0 puan olan 2 hasta (%6.7) , 2 puanı 5 hasta (%16.7) ve 4 puanı hasta sayısı 23 (%76.7) olarak saptandı .

Tablo 9: Modifiye BT Şiddet İndeksi Skorlaması Pankreatik İnflamasyonu Skorlaması:

Skor	Hasta sayısı	Yüzde
0	2	%6.7
2	5	%16.7
4	23	%76.7
Total	30	%100

Pankreatik nekroz skoru 0 olan hasta sayısı 25 (%83.3) , 2 olan hasta sayısı 4(%13.3) ve 4 olan hasta sayısı olan hasta sayısı 1 (%3.39) olarak saptandı .

Tablo 10: Modifiye BT Şiddet İndeksi Pankreatit Nekroz Derecesi

Skor	Hasta sayısı	Yüzde
0	25	%83.3
2	4	%13.3
4	1	%3.3
Total	30	%100

Ekstrapankreatik komplikasyonu derecelendirilmesinde sıfır puanı olan hasta sayısı 12 (%40) , 2 puan olan hasta sayısı 18 (%60) olarak saptandı .

Tablo 11 : Ekstrapankreatik Komplikasyon Derecesi .

Skor	Hasta sayısı	Yüzde
0	12	%40
2	18	%60
Total	30	%100

Modifiye BT şiddet indeksi total skoru 0 olan hasta sayısı 1 (%3.3) , 2 olan hasta sayısı 6 (%20) , 4 olan hasta sayısı 6 (%20) , 6 olan hasta sayısı 12 (%40) , 8 olan hasta sayısı 4 (%13.3) ve 10 puanı hastaya sayısı 1 (%3.3) olarak saptandı .

Tablo 12: Modifiye BT Şiddet İndeksi Total Skoru

Skor	Hasta sayısı	Yüzde
0	1	%3.3
2	6	%20
4	6	%20
6	12	%40
8	4	%13.3
10	1	%3,3
Total	30	%100

Akut pankreatit tanısı konulan hastalarda kötü prognozu tahmin etmede kullanılabilen prokalsitonin minimum değeri 0.0ng/mL , maksimum saptanan değeri ise 39.6800 ng/mL ortalaması 1.9783 ± 7.2907 olarak görüldü .

Hastaların minimum yatış süresi 3 gün ,en fazla 23 gün, ortalama 10.133 ± 5.20 gün saptandı . CRP’ de görülen en az değer 0.100 , en yüksek değer ise 32.2700 ortalama olarak 15.639 ± 9.127 saptandı. Kreatinin en düşük değeri 0.4600 en yüksek değeri ise 2.200 ortalaması 0.845 ± 0.3068 olduğu görüldü . BUN en düşük değeri 6 en yüksek değeri 29.00 ortalaması 14.36 ± 6.96 . Kalsiyumun en düşük değeri 7.30 mg/dl en yüksek değeri ise 9.800 mg/dl ortalaması 8.2933 ± 0.525 olarak saptandı.

Tablo 13 : Akut Pankreatit Tanısı Konulan Hastalarda Kötü Prognozu Tahmin Etmede Kullanılabilecek Parametreler.

	En düşük değer	En yüksek değer	ortalama
Prokalsitonin (ng/mL)	0	39.68	1.9783 ± 7.2907
Yatış süresi (gün)	3	23.00	10.133 ± 5.20
CRP (mg/dl)	0.1	32.27	15.639 ± 9.127
KRE (mg/dl)	0.46	2.20	0.845 ± 0.3068
BUN (mg/dl)	6	29.00	14.36 ± 6.96
Kalsiyum (mg/dl)	7.30	9.800	8.2933 ± 0.525

Akut pankreatin sistemik komplikasyonlarından biri plevral effüzyonu olup çalışmamızda plevral effüzyonu olan hasta sayısı 14 (%46.7) plevral effüzyonu olmayan hasta sayısı 16 (%53.3) olduğu saptandı .

Tablo 14 :Plevral Effüzyonu

Plevral effüzyonu	Var (yüzdesi)	Yok (yüzdesi)
	14 (%46.7)	16 (%53.3)

Çalışmamız yaşları 38 ile 93 arasında değişmekte olan toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır . Bu çalışmada ortalama yaş 57.55 , araştırılan parametreler ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu çalışmada akut pankreatit tanısıyla yatırılan hastaların girişte bakılan PCT değerinin farklı parametrelerle korelasyonunu araştırdık . Prokalsitonin değeri minimum 0.0 ng/ml, maksimum 39.68 ng/ml ortalama 1.97 ng/ml olduğu görüldü . Prokalsitonin değeri ile hastaların hastanede yatış süresi arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır . Toplam araştırılan 30 hastada yatış süresi minimum 3 gün , maksimum 23 gün , ortalama 10.13 gün olmuştur . Prokalsitonin ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($r=0.437$; $p<0.016$) (Tablo 15). Bununla birlikte yatış süresi ile CRP düzeyi arasında ki ilişkinin prokalsitinden daha güçlü olduğu görüldü. Araştırılan 30 hastada CRP düzeyi minimum 0.1 mg/dl , maksimum 32.27 mg/dl ve ortalamanın 15.6393 mg/dl olduğu saptandı ($r=0.653$; $p<0,001$) (Tablo 15). Yatış süresinin modifiye BT şiddet indeksi total skoru ile olan ilişki düzeyi ve CRP ile olan ilişki düzeyinin yakın olduğu saptandı. BT şiddet indeksi total skorunun minimum 0 , maksimum 10 ve ortalamanın 5 olduğu saptandı. Modifiye BT şiddet indeksi ile PCT ile ilişkisi bulunamamıştır ($p:0,539$) . Fakat Modifiye BT şiddet indeksi ile CRP arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,0016$). BT şiddet indeksi ile yatış süresi arasındaki ilişki, CRP ile olan ilişkiden daha güçlü olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Araştırılan 30 hastada bakılan serum kalsiyum düzeyini sadece modifiye BT şiddet indeksi total skorlaması ile negatif ilişki bulundu ($r= -0.483$; $p<0.007$). Maksimum kalsiyum düzeyi 9,8000 mg/dl minimum düzeyi ise 7,3000 mg/dl .

Tablo 15: Yatış Süresi ile (YAŞ-PCT-CRP-KRE-BUN-CA-MBTŞİ) İlişkisi :

	Yaş	*PCT max	Crp max	KRE	BUN	CA	**MBTŞİ
Yatış Süresi	r:0.075 P:0.75	r:0.437 P:0.016	r:0.653 P<0,001	r:0.066 P:0.727	r:-0.176 P:0.351	r:-0.239 P:0.203	r:0.630 P<0,001

*PCT: Prokalsitonin

**MBTŞİ: Modifiye BT Şiddet İndeksi

Tablo16: Modifiye BT Şiddet İndeksi ile (Yaş,PCT,Yatış Süresi,CRP) ile İlişkisi

	Yaş	PCT	Yatış Süresi	CRP
Total Skor	r:0,212 p:0,270	r:0,117 p:0,539	r:0,630 p<0,001	r:0,487 p<0,0016

5. TARTIŞMA

Akut pankreatitte klinik şiddeti ve prognozu belirlemek için çeşitli skor sistemleri kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları, Ranson kriterleri, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skoru, Multiple Organ System Score (MOSS), Modified Glasgow ve Modifiye BT şiddet indeksi skorlarıdır.

Akut pankreatitin yıllık insidansı 100,000 kişi başına 13 ila 45 arasında değişmektedir[93]. Akut pankreatitte klinik semptom ve bulgular özellikle yaş ve atağın şiddetine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Ani başlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, abdominal distansiyon sık görülen semptom ve bulgulardır[123]. Bu semptomlardan en sık görüleni epigastrik bölgede veya sol üst kadranda hissedilen karın ağrısıdır. Ağrı sıklıkla şiddetli olmasına rağmen hastalığın şiddeti ile orantılı değildir[124]. Birçok çalışmada etiolojide ülkeler arasında farklılıklar olmakla birlikte olguların % 90'ında safra kesesi taşları ve alkol sorumlu tutulmaktadır. Batı ülkelerinde alkol AP etiolojisinde ilk sırayı alırken, ülkemizde biliyer nedenler ilk sıradadır [125][126]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %86.67 hastada biliyer nedenler , %6,67 hastada hipertriglestrimiye ve %6,67 hastada ilaca bağlı olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda akut biliyer pankreatit oranı %56,66 olarak saptandı. Safra taşına bağlı pankreatitin kadınlarda fazla görülmesi safra taşının kadınlarda daha sık görülmesine bağlı olabilir ancak safra taşına bağlı pankreatit gelişme riski erkeklerde kadınlara göre rölatif olarak daha yüksektir (rölatif risk 12'ye karşılık 25) [127]. Cinsiyetin akut pankreatinin şiddeti ve mortalitesinde artışa neden olmadığı bilinmektedir[71]. Bizim çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyet arasında mortalite ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark tespit edilmedi. İleri yaşta daha mortal seyreder[128][129]. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pankreatit her iki cinste de benzer sıklıkta saptanmıştır. Kontrastlı BT akut pankreatit tanısı ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir[125][130]. BT'nin akut pankreatit için tanı değerini %75-90 olarak bulmuştur[123]. BT anatomik yapıları daha iyi tanımlar ve pankreatik inflamasyon, nekroz gibi komplikasyonları ortaya koyabilmektedir[131][132][133]. BT ayrıca klinik şiddet ve prognozun belirlenmesinde de yardımcıdır. Akut pankreatitte BT'de pankreas %14- 28 oranında normal olabilir. Pankreasın normal olması genellikle iyi

linik sonuçla ilişkilidir[134]. Modifiye BT şiddet indeksi, akut pankreatiti, BT bulgularına göre standart derecelendirme imkanı sağlamaktadır[135]. Bu skor sisteminde pankreastaki inflamasyon ve nekrozun derecesi klinik şiddeti tanımlamaktadır[136]. Akut pankreatit tanısında hangi tetkiklerin istenmesi gerektiği konusu halen tartışmalı olmasına rağmen, Modifiye BT şiddet indeksi skor'unun yararları göz önüne alındığında erken dönemde BT çekilmesi ön plana çıkmaktadır. Erken dönemde Modifiye BT şiddet indeksi skor'unun değeri 0-3 arasında olan hastalarda, takip esnasında rutin BT tekrarının gerekli olmadığı belirtilmekte ancak bu hasta grubunda beklenmeyen klinik kötüleşme, apse, psödokist ve diğer komplikasyonların şüphesinde kontrol BT önerilmektedir[137].

Vriens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Modifiye BT şiddet indeksi'nin erken dönemde belirlenmesinin komplikasyonları ve mortaliteyi belirlemede önemli bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir[136]. Modifiye BT şiddet indeksi skoru arttıkça mortalite oranı artmaktadır. İndeksi 0-2 olan hastada mortalite oranı %0 iken indeksi 7-10 arasında olan hastalarda mortalite oranı %17 olarak kabul edilmektedir [135]. Bu görüşü destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır[138][2]. Ancak De Waele ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada Modifiye BT şiddet indeksi ile mortalite arasında korelasyon saptanmamıştır[139][15]. Bizim çalışmamızda, literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak modifiye BT şiddet indeksi skoru ile mortalite arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda kontrastlı batın BT çekilen 30 hastanın hesaplanan modifiye BT şiddet indeksi skoru ortalaması 5 olarak saptandı. Çalışmamız modifiye BT şiddet indeksi skoru ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermektedir ($p < 0.000$).

Zrnic ve arkadaşlarının çalışmalarında AP tanılı hastalarda CRP düzeyleri ile hastalık şiddetinin korele olduğu görülmüştür. Bu durumun oluşabilecek komplikasyonları öngörmede faydalı olduğu gösterilmiştir[141]. Dambrauskas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada enfekte, pankreatik nekroz gelişiminde CRP ve lökosit değerlerinin önemli ayırt edici parametreler olduğu saptanmıştır[142]. Benzer şekilde Schütte ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin ilk 24 saatte akut pankreatit şiddetini belirlemede başarılı olduğu

göstermiştir[143]. CRP'nin sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında 5 mg/L üzerine çıkar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır. Bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır. CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı bir nonspesifik biyokimyasal belirteçtir. CRP ölçümü organik hastalık taramasında, enflamasyon ve enfeksiyon tedavisine cevabın takibinde, immün sistemi baskılanmış kişilerde eşlik eden enfeksiyon tespitinde önemli katkılar sağlar [140]

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CRP düzeyindeki yüksekliğin yatış sürelerini etkilediği saptanmıştır. CRP değerleri yüksek olan hastaların daha uzun süre hastanede yattığı görüldü ($p<0,001$).

Büyük çalışma gruplarında prokalsitonin, diğer inflamatuvar markerlar ile karşılaştırıldığında pankreatitin ciddiyeti ve nekroz gelişme riskini göstermede daha başarılı bulunmuştur[144][145]. Prospektif uluslararası çok merkezli çalışmada da prokalsitoninin pankreatitin gelişmesinde ve prognozunun belirlenmesinde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Rau ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, prokalsitonin ve CRP değerleri karşılaştırılmış erken tanı ve prognozda prokalsitonin daha değerli bir marker olarak bulunmuştur[145]. Ranson kriterleri ve CRP düzeyinin, ciddi akut pankreatit gelişimiyle korele olduğu ancak prokalsitonin düzeyi ile karşılaştırıldığında prokalsitonin düzeyi bakılmasının daha etkin olduğu gösterilmiştir[146]. Bizim çalışmamızda servise yatış anındaki prokalsitonin değerleri ile modifiye BT şiddet indeksi skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat çalışmamızda hastanın yatışında ilk alınan prokalsitonin değeri ile hastanede yatış süresi ile anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.016$).

2017'de AP şiddeti ile hastane yatış süresi ile ilgili Karkirar Singh ve arkadaşları çalışmalarında 231 hafif AP hastasının 46'sında (% 20) uzamış hastane yatışı (≥ 8 gün) saptanmış [147]. Uzun süreli hastane yatışının ana belirleyicileri devam eden pankreatite bağlı semptomlardır.

AP ile ilgili doğrudan sağlık hizmetleri maliyetleri yıllık olarak 2.6 milyar doları aşmaktadır[148], bu masrafların üçte ikisi hastanede yatış ile ilişkilidir[62]. 1997 yılında AP ile yatan vakaların ortalama yatış süresi 5.8 , 2003 yılında ise 6.4 gündür. Son on yıl içinde ise yatış süresinin oranı 4.7 güne gerilemiştir[148] : Muhtemelen bunun nedeni AP'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, komplikasyonların daha erken tanısının konup tedavi edilmesidir. Ayrıca sağlık hizmeti maliyetinin azaltılması farkındalığının artmasıdır .

Karkirar Singh ve arkadaşlarının tecrübelerine göre, hafif ap hastalarının önemli bir kısmı 4-5 günden daha uzun süre hastanede kalır. Uzun süre yatışların ana nedenleri komorbidite varlığı, daha uzun süre aç kalma süresi, devam eden karın ağrısı, oral yeniden besleme intoleransı, hastanede yatış sırasında hastaları abdominal görüntüleme ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ihtiyacının olması ve yetersiz hidrasyon tedavisidir.

Tablo 17: Akut Pankreatitte Uzun Süreli Yatış Etiyolojisi

Uzun süreli LOS'un etiyojisi	
Uzun süreli LOS etiyojisi	n = 46
Devam eden pankreatitle ilişkili semptomlar (ağrı, oral yeniden tahammülsüzlük intoleransı) (%)	31 (67,4)
Aynı hastanede yatış sırasında kolesistektomi (%)	11 (23,9)
<i>Diğerleri (%)</i>	4 (8,7)
Karaciğer nakli ile ilişkili morbidite	1
ERCP sırasında şüpheli duodenal mikro deliklenme	1
Alkol yoksunluğu	1
Kolesistektomi sonrası toplama ve ateş	1

ERCP, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi; LOS, kalış süresi.

Araştırmaya göre yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BKİ), AP etiyojisi, sigara /alkol içme öyküsü olan hastalarda yatış süresinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Başvuru sırasındaki SIRS varlığında (% 19,3 ve% 21,3) anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, başvurudan 48 saat sonra, SIRS varlığında, yatış süresinin uzadığını görülmüştür. Hastanede yatış sırasında kontrastlı görüntüleme yapılan hastalarda, devam eden semptomlar nedeniyle uzun süreli yatış görülmüştür. Buna ilaveten bu hastalarda tüm görüntülemelerde lokal komplikasyon

göstermedi. Sonuç olarak bu hastalara semptom tedavisi ve enteral beslenmeyi sağlayarak, yatış süresi azaltarak ciddi maliyet tasarrufu yapılabilir. Hastalara analjezik tedavisinin ve nazooentral tüp beslenmesinin başlatılmasından faydalanabilir.

Sonuç olarak hastane yatış süresinin tahmin edilmesiyle ciddi maliyet tasarrufu imkanı olabilir . Hastanede yatış süresini öngörmek hastalara en uygun tedavi planını yaparak yatış süresini azaltabilir. Çalışmamıza göre yatış süresi ile ilişkili olabilecek CRP , prokalsitonin ve modifiye BT şiddet indeksi skoru hesaplanarak yatış süresi tahmin edilebilmektedir .



6. SONUÇLAR ve ÖNERİ

- 1.Akut pankreatit kadınlarda erkeklere nispeten daha sık görülmüştür.
- 2.Çalışmamıza göre etiolojide en sık biliyer nedenler yer alırken bunu sırasıyla hiperlipidemi ve ilacın takip ettiği bulundu.
- 3.Çalışmamıza göre yatış süresi ile ilişkili olabilecek CRP , prokalsitonin ve modifiye BT şiddet indeksi skoru hesaplanarak yatış süresi tahmin edilebilmektedir
- 4.Hastaların semptom tedavisi ve enteral beslenmesi ile yatış süresi azaltılarak ciddi maliyet tasarrufu yapılabilir ve hastalığının mortalitesi azaltılabilir.
- 5.Prokalsitonin tek bir kez ölçümü prognozu belirlemek için yeterli olmayabilir, takipler daha anlamlıdır. 6-24 saatlik aralıklarla ölçüm yapılmalıdır.
- 6.Akut pankreatit şiddeti ile serum prokalsitonin arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymak için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır

7. ÖZET

AKUT PANKREATİT VAKALARINDA ŞİDDETİN BELİRLENMESİNDE PROKALSİTONİN DEĞERİ

Amaç: Akut pankreatit prognozunu belirtmek için birçok belirteç ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda prokalsitonin değeri, şiddetli pankreatit vakalarında C-reaktif protein (CRP), modifiye bilgisayar tomografi şiddet indeksi, yatış süresi ve diğer laboratuvar göstergeleri ile ilişkisi karşılaştırılarak prognozu öngörmede öneminin araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Kesitsel retrospektif olan çalışmamıza Ocak 2013- Ocak 2019 tarihleri arasında Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Genel Dahiliye kliniklerinde A.pankreatit tanısıyla yatan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastaların Prokalsitonin, CRP,yatış süresi, yaş,cinsiyet, BUN, kreatinin, kalsiyum, plevral effuzyonu, klinik izlem notları, epikriz notları ve modifiye BT şiddet skorları kaydedilmiş ve ağır pankreatit olgularının gelişiminde prediktiviteyi karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 30 hastanın 13'ü (% 43,33) erkek, 17'si (% 56,66) kadındır. Hastaların %86,67'sinde biliyer nedenlere , %6,67'sinde hipertriglestrimiye ve %6,67'sinde ilaca bağlı olarak pankreatit tespit edildi. Hastaların hastanede kalış süreleri ile prokalsitonin, C-Reaktif Protein ve modifiye BT şiddeti indeksi arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Sonuç: Pankreatit tanılı hastalarda PCT , C-Reaktif Protein ve modifiye BT şiddet indeksine bakılması yatış süresinin tahmininde kullanılabilir. Ancak akut pankreatit şiddeti ile serum prokalsitonin arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymak için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, prokalsitonin, modifiye BT şiddet indeksi, C-reaktif protein.

8.SUMMARY

THE VALUE OF PROCALSITON IN DETERMINING VIOLENCE IN ACUTE PANCREATITIS CASES

Abstract

Objective: Many markers and scoring systems are used to indicate the prognosis of acute pancreatitis. In our study, it was planned to investigate the importance of procalcitonin in patients with severe pancreatitis in terms of predicting prognosis by comparing C-reactive protein (CRP), modified CT severity index, duration of hospitalization and other laboratory indicators.

Materials and Methods:In our cross-sectional retrospective study,30 patients who hospitalized with a diagnosis of A.pancreatitis were included in the study. The study occurred from January 2013 to January 2019 at Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Gastroenterology and general internal medicine clinics. Procalcitonin, crp, duration of hospitalization, age, gender, creatinine, calcium, pleural effusion, clinical follow-up notes, epicrisis scores, and modified CT severity scores were recorded in all patients.

Results: Of the 30 patients included in the study, 13 (%43.33) were male and 17 (%56.66) were female; The presence of stone in %86,67 of patients was detected in %6.67 of patients due to hypertriglestrimia and %6,67 of patients due to drugs. A positive and statistically significant correlation was found between the length of hospitalization of the patients and procalsitonin, C-Reactive Protein and modified CT severity index.

Conclusion: In patients with A.pancreatitis, the evaluation of proc, C-Reactive Protein and modified CT severity index can be used to estimate the duration of hospitalization. However, more extensive prospective studies are needed to clarify the relationship between the severity of acute pancreatitis and serum procalcitonin.

Keywords: Acute pancreatitis, procalcitonin, modified IT severity index, C-reactive protein

9.KAYNAKLAR

- [1] J. K. Carroll, B. Herrick, T. Gipson, and S. P. Lee, "Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment," *Am. Fam. Physician*, vol. 75, no. 10, pp. 1513–1520, 2007.
- [2] H. H. Stone, T. C. Fabian, and W. E. Dunlop, "Gallstone pancreatitis. Biliary tract pathology in relation to time of operation," *Ann. Surg.*, vol. 194, no. 3, pp. 305–312, 1981.
- [3] J. McKern, "Acute and chronic," *J. Complement. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 12–18, 2009.
- [4] M. G. Herrmann, S. F. Dobrowolski, and C. T. Wittwer, "Rapid ??-globin genotyping by multiplexing probe melting temperature and color," *Clin. Chem.*, vol. 46, no. 3, pp. 425–428, 2000.
- [5] B. Rau, G. Steinbach, F. Gansauge, J. M. Mayer, A. Grünert, and H. G. Beger, "The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis," *Gut*, vol. 41, no. 6, pp. 832–840, 1997.
- [6] L. J. Skandalakis, J. E. Skandalakis, and P. N. Skandalakis, "Surgical Anatomy and Technique," 2009.
- [7] *Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique; a pocket manual, 2nd ed. USA: Springer Science Inc., 2000;381-394. .*
- [8] *Çağlar V. Multi-dedektör Bilgisayarlı Tomografi ile Pankreasta Yaşa Bağlı Hacimsel Değişikliklerin Stereolojik Yöntemle Tespiti ve Vücut Kompozisyonu ile Korelasyonu. Doktora tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar: Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2. .*
- [9] A. Caminata and E. Gorla, "Solving Multivariate Polynomial Systems and an Invariant from Commutative Algebra," pp. 1–26, 2017.

- [10] *Standing S. Gray's Anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th ed. UK: Churchill Livingstone Elsevier, 2008;1183-1190. .*
- [11] *Gökmen FG. Sistematik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi, 2003;8-10. .*
- [12] *Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Radio Graphics 2006;26:715–31. .*
- [13] *Smadja C, Blumgarth LH. The biliary tract and the anatomy of biliary exposure. In: Blumgarth LH, ed. Surgery of the liver and biliary tract. New York: Churchill-Livingstone, 1994;11-21. .*
- [14] *Ö. O. S. kesesi Songur A, Çağlar V, Gönül Y and ve safra yolları anatomisi. J. S. A. 2009;2:1-8., No Title. .*
- [15] *Snell RD. Clinical anatomy by regions. 8.th ed. USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2007;256-258. .*
- [16] *Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. cilt. 4. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2006; 261-265. .*
- [17] *Moore KL, Dalley FA. Clinically oriented anatomy, 4th ed. USA: Lippincott Williams&Wilkins, 1999;257- 261. .*
- [18] *SCHWARTZ, Textbook, Principles of Surgery, 2005 , 8. Edition ; 1222-1296. .*
- [19] *Sayek İ. Temel Cerrahi 3.Baskı 2004 s.: 1409-1416. .*
- [20] *C. J. E. pancreas. E. T. C. S. Yeo CJ, 16th Textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice, and ed. W. B. S. C. 2001; 1112-1143., No Title. .*
- [21] *Vogel JD, Yeo CJ. Acute pancreatitis. Ed: Zuidema GD, Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract, 5th ed. WB Saunders Company 2002; 9-25. .*
- [22] *Halsted WS. Retrojection of bile into the pancreas, a cause of acute*

hemorrhagic pancreatitis. Johns Hopkins Hosp Bull 1901; 3: 179. .

- [23] *Moynihan B; Acute pancreatitis. Ann Surg 81; 132, 1925. .*
- [24] *Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet, 1974; 139: 69-81. .*
- [25] *Imrie CW. Prognostic indicators in acute pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17(5): 325-8. .*
- [26] *Kemertaş K. Sıçanlarda oluşturulan akut pankreatit modelinde solunum sistemi komplikasyonlarının incelenmesi ve octreotid ile allopurinolün etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, 1995, İstanbul. .*
- [27] *Sarles H. Pancreatitis symposium. Basel SK, Marseille 1963. .*
- [28] *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. .*
- [29] “Pandol SJ. Acute pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2005; 21: 538- 43.”
- [30] “Go VLW, Everhart JE: Pancreatitis. In: Everhart JE, ed. Digestive diseases in the United States: Epidemiology and impact. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and .”
- [31] *Eugene P, DiMagno and Suresh Chari. Acute pancreatitis. In: Sleisenger & Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease 1998; 816-818. .*
- [32] “Karre S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. The Surgical Clinics of North America 1999;79:699-710.”
- [33] E. H. Pancreatitis, Acute Mehmet KEŞKEK* and A. * Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, “Akut Pankreatit,” vol. 2, no. 3,

pp. 185–197, 2002.

- [34] Gorelick FS. *Acute pancreatitis*. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995:2064-90. .
- [35] Mennezier, D., et al., *Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department*. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007. 31(8-9 Pt 1): 664-7. .
- [36] Pankreatitte, P.S.A., *Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi*. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi*, 2002(28):239-262. .
- [37] “Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-52.”
- [38] Gimenez, T.R., A.G. Calvo, and J.G. Vicent, *Etiology of acute pancreatitis*. *Central European Journal of Medicine*, 2014. 9(4):530-542. .
- [39] “Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853-61.”
- [40] “Rosen Chapter 89 Disorders of the Pancreas s 1173.”
- [41] “Demiral G, Yener O. Akut pankreatitli hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011; 26(1): 4-9.”
- [42] “Goff JS. The human sphincter of Oddi. Physiology and pathophysiology. *Arch Intern Med* 1988; 148(12): 2673-7.”
- [43] *Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference*. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):281-355. .
- [44] Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. *Druginduced acute pancreatitis: an evidence-based review*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;5(6):648-61; quiz 644. Epub 2007 Mar 28. .

- [45] *Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. JAMA Intern Med. 2013 Mar 25;173(6):444-9. doi: 10.1 .*
- [46] “Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173:534.”
- [47] “Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; Dec 19:783-91.”
- [48] “Krauss RM, Levy AG. Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. *Am J Med.* 1977 Jan;62(1):144-9.”
- [49] “Yang, A.L., et al., Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*, 2008. 168(6):649-56.”
- [50] “Cappell, M.S., Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*, 2008. 92(4):889-923.”
- [51] “Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:275-82.”
- [52] “Mariani A, Giussani A, Di Leo M, et al. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2012;75:339-46.”
- [53] E. Parlak, “Post-ERCP pankreatiti önlemede profilaktik pankreatik 5 Fr plastik stent yerleştirilen hastalardaki pankreatit sıklığı ve bu stentlerin 3 günün sonundaki spontan migrasyon oranı,” pp. 107–109, 2014.
- [54] “Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol.* 1991 Summer;9:31-8.”

- [55] “Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg*. 1991 Oct;78(10):1196-202.”
- [56] van H. J. Bess MA, Edis AJ, H. and pancreatitis. Chance, and or a causal association? *J*. 1980; 243:246, “No Title.”
- [57] “Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003630.”
- [58] “Çalangu S, Güler K. *Acil Dahiliye* 1995; 335-57.”
- [59] “Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jun;97(6):1309-18.”
- [60] “Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, Bessell J, Thomas D. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg*. 2001 Oct;71(10):577-82.”
- [61] “Smotkin J, Tenner S. Clinical reviews: pancreatic and biliary disease: laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 459–62.”
- [62] “Neoptolemos, J.P., et al., The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg*, 1984. 71(3):230-3.”
- [63] “Merkle, E.M. and J. Gorich, Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol*, 2002. 12(8): 1979-92.”
- [64] “Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.”
- [65] “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.”
- [66] “London N, Leese T, Lavelle JM, et al. Rapid-bolus contrast enhanced

dynamic computed tomography in acute pancreatitis: A prospective study. *Br J Surg* 1991;78:1452-6.”

- [67] “Foitzik T, Bassi D, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1993;106:207.”
- [68] “Matos C, Bali MA, Delhaye M, Devière J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(1): 157-78.”
- [69] “Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Lam CM, Fan ST, et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 325-30.”
- [70] “Rizk MK, Gerke H. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6321. [PMID: 18081219].”
- [71] “Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400.[PMID: 17032204].”
- [72] “Telem DA, Bowman K, Hwang J, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Selective management of patients with acute biliary pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(12): 2183-8.”
- [73] “Morgan, D.E., et al., Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*, 1997. 203(3):773-778.”
- [74] “Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international con.”
- [75] “Schwartz S I. Reber H A. *Pancreas. Principles of Surgery* 1999; 1467-1499.”

- [76] “Habashi, S. and P.V. Draganov, Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(1):38-47.”
- [77] “Blumgart L H, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2000.”
- [78] “Granger J, Remick D. Acute Pancreatitis: models, markers and mediators. *Shock* 2005; 24(1): 45-51.”
- [79] “Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E et al. Procalcitonin strip test in early detection in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-7.”
- [80] “Mimoz O, Benoist J.F, Edouard A.R, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care*. 1998; 24: 185-88.”
- [81] “Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008 November 7;14(41):6273-75.”
- [82] “Ranson J. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139:69-81.”
- [83] Y. F. Çağın and Y. Seçkin, “Akut Pankreatit Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler,” no. 7.
- [84] “Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, Garcia MJ et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993;8:682-686.”
- [85] R. F. Thoeni, “The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment,” *Radiology*, vol. 262, no. 3, pp. 751–764, 2012.
- [86] “Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57:1698-1703.”

- [87] “Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE: Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 14:1.”
- [88] “Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et al. Comparison of BISAP, Ranson’s, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105:435-441.”
- [89] *Vogel JD, Yeo CJ. Acute pancreatitis. Ed: Zuidema GD, Yeo CJ. Shackelford’s surgery of the alimentary tract, 5th ed. W.B.Saunders Company, 2002; 9-25. .*
- [90] “Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome *Critical care medicine*. 1995;23:1638-1652.”
- [91] “Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53:1340- 1344.”
- [92] “Singh VK, Bollen TL, Wu BU et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9:1098-1103.”
- [93] “Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, Yadav D, Whitcomb DC. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2007;36:277-296.”
- [94] “Huang Q-l, Qian Z-x, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 2009;57:1295-1299.”
- [95] “Tenner S, Sica G, Hughes M et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:899-903.”
- [96] “Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American Journal of Surgery*. 2000;179:352-355.”

- [97] *Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation I Radiology. 2002;223:603-613. .*
- [98] “Khanna AK, Meher S, Prakash S et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surgery. 2013;*”
- [99] Z. Karakaya *et al.*, “Akut pankreatitte prokalsitonin düzeyinin mortalite üzerine etkisi Effect of procalcitonin level on mortality in acute pancreatitis,” *Cukurova Med. J. Cukurova Med J*, vol. 43, no. 3, pp. 617–623, 2018.
- [100] A. Tüzün, İ. K. Yıldız, and B. Baysal, “Akut Pankreatit,” *Kocaeli Tıp Derg. 2012;350-58 Med. J. Kocaeli 2012;350-58*, pp. 50–58.
- [101] S. Pekmezci, “Akut Pankreatitte yaklaşımı ve Tedavi,” pp. 239–262, 2002.
- [102] “Ranson JHC. Acute pancreatitis. In: Zinner MJ (ed). *Maingot’s Abdominal Operations. 10th ed. Appleton & Lange, 1997:1899- 915.*”
- [103] G. Tandoğan, B. N. Coşkun, A. Eroğlu, D. N. Avcı, K. Irak, and M. Kıyıcı, “Akut pankreatit tanılı hastalarda tedavi yaklaşımının retrospektif incelenmesi,” no. 1, 2012.
- [104] “Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev, 2003; (4): CD002941.*”
- [105] “Sawyer, R. and C.F. Frey, Is there still a role for distal pancreatectomy in surgery for chronic pancreatitis? *The American journal of surgery, 1994. 168(1):6-9.*”
- [106] “Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dic J 2000; 19: 679-88.*”
- [107] “Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New

York), 2000.”

- [108] “Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.”
- [109] “Meisner M. PCT, 3 Edition, Georg Thieme Verlag, 2000.”
- [110] “Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998;(15):202-9.”
- [111] “Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3th ed. New York: Thieme, 2000:1-196.”
- [112] “Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, ve ark. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578–5584.”
- [113] “Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17–29.”
- [114] “Delevaux I, Andre M, Colombier M, ve ark. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337–340.”
- [115] “Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, ve ark. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28: 950–957.”
- [116] “Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Car.*”
- [117] “Acute myocardial infarction in: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds: *Heart Disease, A textbook of Cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders

Company, 2005, 1159- 1161.”

- [118] “Meisner M. Procalcitonin a new innovate infection paramater; biochemical and clinical aspect. Ed.Stuttgart. New York: Thieme, 2000.”
- [119] “Yamashita K, Ouchi K, Shirai et al. Chlamydia pneumonia infection in the atherosclerotic carotid artery. Stroke 1998; 29: 773-778.”
- [120] “Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39 (2):206-17.”
- [121] “Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinken PA, Tracy P. Effect of postmenapausal hormones on inflammationsensitive proteins: the postmenapausal estrogen/progestin intervention (PEPI) STUDY, Circulation 1999; 100: 7.”
- [122] “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun;20(6):864-74.”
- [123] “Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet. 2003;361:1447-55.”
- [124] “Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ ve diğ. Erken sıvı resüsitasyonu, akut pankreatitli hastalarda morbiditeyi azaltır . Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9 : 705-709.”
- [125] “Sargent S. Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis. Br J Nurs. 2006;15:999-1005.”
- [126] “DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23:494- 501.”
- [127] “Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al: Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. Mayo Clin Proc 63:466, 1988.”
- [128] “Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM et al.

Examination of the prognostic value of leucocyte subsets and neutrophil-to-lymphocyte.”

- [129] “Ayten R, Cetinkaya Z, Yenicerioğlu A. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2007;21:133-6.”
- [130] “Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:604-8.”
- [131] “Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and chronic pancreatitis. In: Tintinalli’s Emergency medicine A comprehensive study guide. Kelen GD, Stapczynski JS (editors). 5th edition. New York: McGraw-Hill. 2000;588-92.”
- [132] “Kim YS, Lee BS, Kim SH, Seong JK, Jeong HY, Lee HY et al. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol*. 2008;14:2401-5.”
- [133] “Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Ishibashi T et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:33- 41.”
- [134] “Maher MM, Lucey BC, Gervais DA, Mueller PR. Acute pancreatitis: The role of imaging and interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27:208-25.”
- [135] “Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331-336.”
- [136] “Vriens PW, Van de Linde P, Slotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005;201:497-502.”
- [137] “Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:25-32.”

- [138] “Leung TK, Lee CM, Lin SY, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6049–52.”
- [139] “De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, et al. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007; 34:185–90.”
- [140] “Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.”
- [141] “Zrnica IK, Milic S, Fisić E, Radic M, Stimac D. C-reactive protein and lactate dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis. *LijecVjesn*. 2007;129:1-4.”
- [142] “Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1256-64.”
- [143] “Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:75-90.”
- [144] “Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001 Feb;88(2):222-7.”
- [145] “Riche FC, Cholley BP, Laisne MJC, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003;133: 257–62.”
- [146] “Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, Anirudh V. Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis. *Indian J Surg*. 2015;77:1012-7.”

[147] H. Singh *et al.*, “Which Patients with Mild Acute Pancreatitis Require Prolonged Hospitalization ?,” vol. 8, no. 12, pp. e129-8, 2017.

[148] “Peery AF, Crockett SD, Barritt AS ve diğ. Amerika Birleşik Devletleri’nde gastrointestinal, karaciğer ve pankreas hastalıklarının yükü . Gastroenterology 2015; 149 : 1731-1741 e3. [PMC ücretsiz makale] [PubMed].”

