



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA AKUT
PANKREATİTİN ETYOLOJİSİ VE KLİNİK SEYRİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Nagihan AKKAŞ

İZMİR

MART-2019





İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA AKUT
PANKREATİTİN ETYOLOJİSİ VE KLİNİK SEYRİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagihan AKKAŞ

Tez Danışmanları:

Prof. Dr. Hüseyin Sinan AKAY

Dr. Öğr. Üyesi Zeki SOYPAÇACI

İZMİR-2019

TEZ ONAYI

Doç. Dr. Hüseyin Sinan AKAY danışmanlığında, Dr. Nagihan AKKAŞ tarafından yapılan “KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA AKUT PANKREATİTİN ETYOLOJİSİ VE KLİNİK SEYRİ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

BAŞHEKİM

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Nagihan AKKAŞ



TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcından bitimine kadar her aşamasında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen PROF. DR. Hüseyin Sinan AKAY'a,

Gastroenterolojide tezime başlamamı destekleyen, büyük bir özveriyle çalışan, enerjisine hayranlık duyduğum hocam PROF. DR. Belkıs ÜNSAL'a,

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen, klinik tecrübeleri ile yol gösteren DR. ÖĞR. ÜYESİ Zeki SOYPAÇACI'ya

Her zaman en iyi eğitimi almam için çaba gösteren, donanımlı bir hekim olma yolunda destekleyen hocam PROF. DR. Servet AKAR'a,

Birlikte severek çalıştığım, hem abim gibi gördüğüm hem de hekimliğini örnek aldığım UZM. DR. Mehmet SONBAHAR'a,

Bilimsel çalışmalar konusunda örnek aldığım ve beni yüreklendiren hocalarım PROF. DR. Ahmet ALACACIOĞLU, PROF. DR. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK, DOÇ. DR. Umut VAROL ve DOÇ. DR. Kadriye Bahriye BAYMAN PAYZIN'a,

Uzun asistanlık sürecinde birlikte ilerlediğimiz ve birbirimizden her zaman destek aldığımız, dostluğumuzu pekiştirdiğimiz DR. Burçin DALKILINÇ'a,

Berber çalışmaktan ve sohbetinden keyif aldığım eşkıdemim DR. Tuğçe YÜKSEL KARSLI ve Yılmaz CANKURTARAN'a

Zorlu geçen tez sürecini birlikte aştığım eşkıdemim DR. Ali ZEYNETTİN'e,

Tıp fakültesinin ilk yıllarından bugüne değin her zaman yanımda olan DR. Tuğba YEMİŞ'e,

Hekimliğinden ve dostluğundan feyiz aldığım UZM.DR. Hale BÜLBÜL'e

En güzel ve verimli geçen dış rotasyonumu yaptığım, tez sürecinde destek veren hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne ve şefi DOÇ. DR. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN'a

İç Hastalıkları Kliniğindeki tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

İyi bir iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma,

Beni sıklıkla arayıp her konuda moral veren sevgili dedem İdris KARAKAŞ'a,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecinde de en büyük destekçim olup,

kararlarıma saygı duyan ve her zaman yanımda olan canım babam Şerif AKKAŞ'a,

biricik kardeşim Hicran AKKAŞ'a, canım annem Nazlı AKKAŞ'a

TEŞEKKÜRLER

DR. Nagihan AKKAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
ŞEKİLLER	XI
TABLolar.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pankreas Anatomisi	4
2.2. Pankreas Fizyolojisi	5
2.3. Pankreasın Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu	5
2.4. Akut Pankreatit Tanım ve Tarihçesi.....	7
2.4.1. Akut Pankreatit Şiddet Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler.....	7
2.4.2. Etiyoloji	14
2.4.3. Patogenez-Patofizyoloji.....	15
2.4.4. Klinik-Tanı	16
2.4.5. Komplikasyonlar	19
2.4.6. Tedavi ve Takip.....	21

2.5. Kronik Böbrek Hastalığı	24
2.5.1. Tanım-Evrelendirme.....	24
2.5.2. Etiyoloji	25
2.5.3. Prevelans-İnsidans	26
2.5.4. Klinik.....	27
2.5.5. Tanı.....	28
2.5.6. Tedavi ve Takip.....	28
2.5.7. Prognoz.....	29
2.5.8. Komplikasyonlar	29
2.6. Kronik Böbrek Hastalığı ile Akut Pankreatit İlişkisi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Laboratuvar Ölçümleri	32
3.2. İstatistiksel Analiz	323
4. BULGULAR	34
TARTIŞMA-SONUÇ.....	47
SONUÇ VE ÖNERİLER	54
ÖZET.....	56
ABSTRACT	58
KAYNAKLAR.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin Transaminaz

AST: Aspartat Transaminaz

ALP: Alkalen Fosfataz

APACHE II Skoru: Acute Physiolog And Chronic Health Examination

AP: Akut Pankreatit

BISAP: Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis

BUN: Kan Üre Azotu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ÇOYP: Çoklu Organ Yetmezliği

CRP: C-Reaktif Protein

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GİS: Gastrointestinal Sistem

HD: Hemodiyaliz

HCT: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MOF: Çoklu organ yetmezliği

NEU: Nötrofil

PCT: Prokalsitonin

PD: Periton Diyalizi

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SIRS: Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu

ŞAP: Şiddetli Akut Pankreatit

VCAM-1: Vasküler Endotel Adhezyon Molekülleri

WBC: Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Pankreas'ın Anatomik Yapısı.....	5
Şekil 2: Akut Pankreatit Sınıflandırma	8
Şekil 3: Akut Pankreatitte Güncel Tedavi Yaklaşımı.....	23
Şekil 4: KBH'nin Ülkemizdeki Prevelans ve İnsidansı.....	27
Şekil 5: Cinsiyetin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı.....	34
Şekil 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Hastanede Yatış Sürelerine Göre Dağılımı.....	36
Şekil 7: Modifiye Baltazar Şiddet İndeksinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	40
Şekil 8: DM'nin Varlığının Gruplara Göre Dağılımı.....	42
Şekil 9: Atak Sayısının Gruplara Göre Dağılımı.....	42
Şekil 10: Hiperlipidemi Varlığının Gruplara Göre Dağılımı.....	43
Şekil 11: Hastaların Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	43

TABLolar LİSTESİ

Tablo1: Akut Pankreatitte Şiddet Tanımları.....	9
Tablo2: Ranson Kriterleri.....	11
Tablo3: SIRS Kriterleri.....	12
Tablo4: Balthazar Skorlama Sistemi.....	13
Tablo5: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi	14
Tablo6: Akut Pankreatit Nedenleri	15
Tablo7: KBH Tanı Kriterleri	24
Tablo8: KBH Evreleri/ GFR Kategorileri	25
Tablo9: KBH Evreleri/ Albüminüri Kategorileri.....	25
Tablo10: Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	26
Tablo11: Modifiye Balthazar şiddet indeksi	32
Tablo12: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı.....	34
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubunu Oluşturan Tüm Bireylerde Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapmaları.....	35
Tablo 14: Parametrelerin Gruplar Arasındaki İlişkisi.....	37
Tablo 15: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi Parametrelerinden Pİ ve PN'un Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	38
Tablo 16: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi Parametrelerinden EPK'nın Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	39
Tablo 17: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	39
Tablo 18: Pankreatit Etiyolojisinin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı.....	40
Tablo 19: Grupların Biliyer ve Nonbiliyer Pankreatit Etiyolojilere Göre Dağılımı	41
Tablo 20: Atak sayısı, DM ve Hipertrigliserideminin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı	42
Tablo 21: KBY Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörlerin Sayıları ve Yüzdeleri.....	44
Tablo 22: BISAP48 Skoru Grupların Çarpaz Tablosu.....	45

Tablo 23: Hemodiyaliz Süresine Ait Tanımlayıcı Tablo	45
Tablo 24: Grupların Yoğun Bakımda Yatış Durumları	45
Tablo 25: Grupların Hastalık Sonlanma Durumları	45
Tablo 26: Çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilen parametreler	46



1. GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), pankreatik dokunun yaygın ve ani olarak gelişen enzimatik reaksiyonu sonucunda oluşan ve pankreasın çeşitli derecelerde etkilendiği inflamatuvar bir durumdur (1). AP, inaktif haldeki sindirim enzimlerinin çeşitli sebeplerle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi sonucunda gelişen bakteriyel dışı inflamasyon ile karakterize bir tablodur (2). AP tanısı için; akut karın ağrısı, amilaz ve/veya lipaz normalin 3 katı olması ve hastalığı destekleyen radyolojik parametrelerden ikisinin yada üçünün olması gerektiği belirtilmiştir (3,4).

AP'ye sebep olan en önemli iki faktör, biliyer sistem taş hastalığı ile alkol tüketimidir. Alkol (%30-35) ve safra taşları (%40-45) AP vakalarının %75-90'ından sorumludurlar. Bu iki temel etyolojik faktörden birinin diğerine baskın olması, sosyoekonomik, etnik ve kültürel etmenlere göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin sedanter hayat tarzının hakim olduğu toplumlarda diyabet, hiperlipidemi ve hipotiroidi gibi metabolik bozuklukların varlığında etyolojide safra taşları ön planda yer alırken, alkol tüketiminin belirgin olduğu toplumlarda, özellikle genç erişkinlerdeki pankreatitlerin etyolojisinde alkol önemli rol oynamaktadır (2). Ayrıca hiperkalsemili hastaların %1-2'sinde AP geliştiği ifade edilmektedir (1).

AP insidansının son 20 yıl içerisinde arttığı ifade edilmektedir (3). Toplumdan topluma fark göstermekle birlikte, ortalama olarak yıllık insidansı 100.000'de 4.9-35 arasında değişiklik göstermektedir (4). AP'li vakaların %10-20'si şiddetli akut pankreatit (ŞAP) geçirirken, ŞAP geçirenlerin de yaklaşık %30'u "Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu" (ÇOYS) nedeniyle kaybedilmektedir (5).

Genele bakıldığında zaman hastanede yatan AP'li hastalarda mortalitenin %10 civarında olduğu ve en yüksek mortalite oranının alkolik pankreatitte görüldüğü bilinmektedir. AP'li hastaların %80'i hafif seyredip, ciddi morbidite olmaksızın iyileşme göstermektedir. Ancak %20'sinde AP'nin şiddetli formu görülmektedir (6).

AP'de morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerler, AP'nin lokal ve ekstrapankreatik komplikasyonlarıdır. Lokal komplikasyonlar arasında akut sıvı toplanması, pankreas nekrozu, psödokist ve pankreas absesi sayılabilir. Sistemik komplikasyonları arasında ise şok, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, kardiyak komplikasyonlar, metabolik

komplikasyonlar (hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi), ana safra kanalı ve komşu organ (duodenum, kolon, üreter) obstruksiyonu, ince barsak ileusu, gastrointestinal kanama, yağ nekrozu, pankreatik ensefalopati, deri bulguları ve oftalmolojik değişiklikler sayılabilir (7).

AP'de uzak organların etkilenmesi sonucu sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Bu inflamatuvar süreçte en sık etkilenen uzak organların başında böbrekler gelmektedir. Dolayısı ile kronik böbrek hastalığı (KBH)'da gastrointestinal sistem (GİS)'deki enzimatik reaksiyonlardan dolayı pankreatit gelişebildiği gibi; AP'de görülen sistemik komplikasyonlardan biri de akut böbrek hasarı olabilir (8). Ancak literatürde KBH ile AP ilişkisini, prevelansını ve etyolojisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

KBH, altta yatan böbrek hastalığının etyolojisi her ne olursa olsun, en az üç ay devam eden böbrek hasarı belirteçlerinden en az bir tanesinin olması yada glomeruler filtrasyon hızının (GFR) $60\text{ml/dk}/1,73\text{m}^2$ 'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (9). Gelişen medikal tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen KBH'nin morbidite ve mortalitesi her geçen yıl artan önemli bir sağlık sorunudur (10). KBH'nin ilerlemesi ile prognozun kötüleşmesi son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve kardiyovasküler hastalık (KVH)'ları beraberinde getirdiği için tedavisine yönelik birçok yaklaşım ve yöntem bulunmaktadır. Aylar hatta yıllar süren bir süreç gösteren KBH, elektrolit dengesizlikleri, metabolik asidoz, malnutrisyon, kemik hastalığı, anemi ve büyüme geriliği gibi birçok komplikasyonlar ile seyrederek (11). Diyabetes Mellitus (DM), obezite, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi; KBH'nin en önemli risk faktörleri arasında sayılırken, ayrıca volüm yükü, oksidatif stres, kronik inflamasyon, malnutrisyon, üremik toksinler gibi geleneksel olmayan risk faktörleri de KBH'nin progresyonunda rol oynamaktadırlar (12).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin birinci sırasında kardiyovasküler hastalıklar yer alırken, ikinci sırada gastrointestinal bozukluklar bulunmaktadır (13). Özellikle hemodiyaliz (HD) hastalarının tedavi sürecinde metabolik, hematolojik, kardiyak, nörolojik ve GİS'i ilgilendiren birçok komplikasyon gelişebilmektedir. KBY hastalarında böbrek dışı en sık kronik bozukluğun, GİS sorunlarından kaynaklandığı ifade edilmektedir (11,12). Dolayısı ile bu hastalarda GİS kanaması, pankreatit, vasküler barsak hastalıkları genel popülasyondan daha sık görülmektedir (14)

AP, böbrek sorunları olmayan hastalara göre akut böbrek yetmezliği olan olgularda daha ağır seyretmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalarda, prerenal akut böbrek hasarının etyolojisinde

pankreatit ve peritonit gibi ekstravasküler aralığa sıvı kaçışlarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (15,16).

Bu çalışmanın amacı; KBY hastalarındaki AP sıklık ve etyolojisini belirleyerek, hastaları; klinik seyir, AP şiddeti, komplikasyon ve mortalite açısından araştırmaktır. Ayrıca alışmada AP hastalarında KBY'nin meydana getirdiği anlamlı değişikliklerde incelenecektir.



2. GENEL BİLGİLER

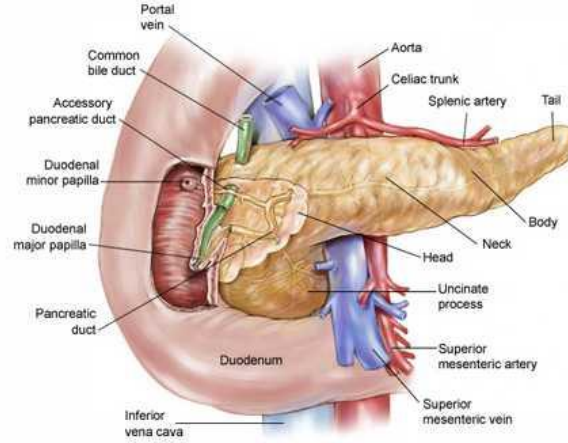
2.1. Pankreas Anatomisi

İntrauterin hayatın 4-7. haftaları arasında duodenumun iç yüzünü döşeyen endoderm hücrelerinin ventral ve dorsal pankreas tomurcuklarından gelişen pankreas, anatomik olarak karın boşluğunda mide, bursa omentalis ve kolon transversumun hemen arkasında yer alır (17). Ortalama 60-80 gr ağırlığında, 12-15 cm uzunluğunda olan pankreas; baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere dört bölümden oluşur (18). Baş kısmı; duodenumun kavsi içinde yer alırken, kuyruk bölümü ise dalağın hilusuna kadar uzanır. Pankreas, retroperitoneal bir organdır (19) (Şekil 1).

Pankreas'ın iki adet kanalı bulunur. Wirsung kanalı en büyük kanaldır ve pankreasın kuyruğundan başlayıp, papilla wateri ile duodenuma açılır. Pankreas salgısının %70'i pankreas başının hemen arkasında, koledok kanalı ile birleşerek duodenuma açılır. Geri kalan bölümü ise Santorini kanalı aracılığı ile papilla duodeni minor'den duodenuma açılır (20).

Pankreas; truncus coeliacus ve a. mesenterica superior'dan gelen dallar tarafından beslenir. En fazla kanlanma baş bölümünde olmaktadır. Venler ise arterlere paralel seyrederek. Bu venler portal ven, splenik ven, süperior ve inferior mezenterik venlere dökülürler (21).

Pankreas'ın anatomik olarak en büyük özelliği büyük arter ve venler ile çok yakın komşuluk göstermesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 1). Özellikle kalın ve ince bağırsaklar ile pelvik bölgenin beslenmesini sağlayan arter ve venler, pankreasın alt tarafından geçmektedir (19). Ayrıca dalağın beslenmesini sağlayan arter ve venlerde pankreasa oldukça yakın seyretmektedirler. Bu özellikler, pankreasın birçok hastalığının tedavi yöntemini belirlemede etkili olmaktadır. Özellikle pankreas başı kanserlerinde bu komşuluklar oldukça belirleyicidir. Çünkü yapılacak cerrahi tedavi şeklinin planlanması, damarların tümörle ilişkisine göre belirlenmektedir (22).



Şekil 1: Pankreas'ın Anatomik Yapısı (23)

2.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas; karaciğerden sonra en büyük ikinci salgı organı olup, hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonu bulunmaktadır. Ekzokrin pankreas sindirim enzimlerini ince bağırsağa dökerken, endokrin pankreas glukoz metabolizması olmak üzere birçok hormonun salgılanmasından sorumludur (24). Ekzokrin pankreas bütün pankreasın %85 kadarını, endokrin pankreas ise %2'sini meydana getirir. Geri kalan bölüm ise damarlar ve ekstraselüler matriks tarafından oluşturulur. Ancak endokrin pankreas, çok az bir yer kaplamasına rağmen pankreas kanlanmasının %20-30 kadarını almaktadır (25).

2.3. Pankreasın Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyonu

Endokrin pankreas metabolizma için gerekli olan hormonların sentez ve regüle edilmesinden sorumlu iken, ekzokrin pankreas; yağ, karbonhidrat ve proteinlerin parçalanmasını sağlayan enzimlerin üretilmesinden sorumludur (24).

Endokrin pankreas: Langerhans adacıkları tarafından insülin, glukagon ve somatostatin gibi hormon salınımının yapıldığı yerdir. Langerhans adacıkları fizyolojik olarak 3 bölümden oluşur (26).

- BETA hücreleri: İnsülin salgılayan bu hücreler, langerhans adacıklarının yaklaşık % 60-80' ini oluşturur. İnsülinin metabolik reaksiyonlarda birçok önemli görevi vardır.

- ALFA hücreleri: Bu hücreler glukagon salgırlar ve adacıkların %10-20' sini oluşturur. Kan şekerinin düşmesiyle salınımı artan glukagon, glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarak kan şekerini yükseltir (25).
- DELTA hücreleri: Somatostatın salgırlar ve adacıkların yaklaşık %10' unu oluşturur (25). Dolaşımdaki yarı ömrü sadece 2 dakikadır. Barsaktan gıda emilimini uzatarak dokuların emilen gıdaları kullanmalarını geciktirerek besin maddelerinin hızla tüketimi engellenmiş olur (26).

Endokrin pankreasta insülin, glukagon ve somatostatın dışında üretilen diğer hormonlar ise serotonin, Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), pankreastatin, nöropeptit Y, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), gastrin-releasing peptit'tir. Aslında langerhans adacıkları, pankreasın her yerine dağılmış olmasına rağmen, özellikle kuyruk kısmında daha yoğundur. Langerhans adacıklarının sayısı 1-2 milyon kadar olup, ağırlığı bütün pankreas ağırlığının %1-2' sini teşkil etmektedir (27).

Ekzokrin Pankreas: Esas fonksiyonu sindirim için gerekli olan koruma ve sindirimi kolaylaştırmaktır. Asinüsler pankreasın esas ekzokrin salgı bölümüdür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0- 8.3) ekzokrin salgı üretir (28).

Bu berrak, izotonik ve alkali ekzokrin salgı 20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur (23). Ekzokrin salgıdaki başlıca anyonlar HCO₃ ve Cl, katyonlar ise K ve Na'dur. Bu mineraller, plazma ile aynı konsantrasyondadır. HCO₃ konsantrasyonu, ekzokrin salgının akım hızının artmasına bağlı olarak artar ve bu esnada Cl azalır. Mideden duodenuma aktarılan asitli kimusun nötralize edilmesinde bu bikarbonat iyonları önemli rol oynarlar (25).

Sindirimde rol oynayan ve ekzokrin pankreas tarafından salgılanan enzimler başlıca; amilaz, tripsin, lipaz, pankreatik kolesterol ester hidrolaz, fosfolipaz A₂, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, kimotripsin, elastaz ve karboksipeptidaz A ve B'dir. Proteolitik enzimler, ilk sentez edildiklerinde inaktiftirler ve daha sonra aktifleşirler (26).

Ekzokrin pankreasın enzimler dışında, litostatin, glikoprotein II (GP 2) ve pankreatit ilişkili protein gibi protein sekresyon özelliği de bulunmaktadır (27).

2.4. Akut Pankreatit Tanım ve Tarihçesi

Pankreas, ilk defa M.Ö.322-384 yıllarında Aristotte ve Herophilus tarafından tanımlanmıştır. AP tanımı ise 1579'da Fransız cerrah Pare tarafından yapılmıştır (29). İlk pankreatit ise deneysel olarak 1856 yılında Claude Bernard tarafından yapılmış. Ancelet; AP, pankreatik gangren ve pankreatik absenin tanımını, Reginald Fitz ise günümüzdeki anlamı ile klinik ve patolojik pankreatiti tanımlamıştır (30).

1901 yılına gelindiğinde; Opie, pankreatit ile safra taşları arasında bir ilişki olduğunu ifade etmiş. Ancak mekanizmasını tam olarak açıklayamamıştır. İlerleyen yıllarda Elman, AP ile amilaz arasındaki ilişkiyi göstermiştir. 1950'li yıllara gelindiğinde artık pankreatit tanısında biyokimyasal parametreler kullanılmaya başlanmış ve en önemli belirtisinin şiddetli karın ağrısı olduğu ifade edilmiştir (31).

Pankreatitte kavram kargaşası 1980'li yıllara kadar sürmüştür. En son bir Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, psödokist gibi ayrı terimler kavramlaştırılmıştır (29).

Sonuç olarak AP; pankreasın inflamasyonu olup, nekroza kadar gidebilen patolojik seyirli bir hastalıktır. AP, hafif pankreatik inflamasyon olarak görülebildiği gibi, ileri derecede yaşamı tehdit edebilen sistemik organ bozuklukları olarak da kendini gösterebilir (32).

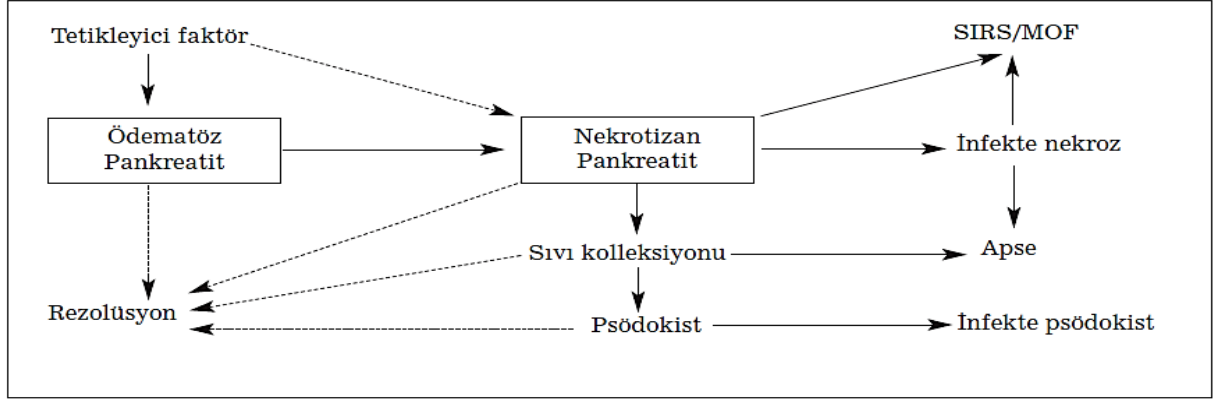
Amerikan Gastroenteroloji Derneği, AP tanısı için belirtilen 3 özellikten ikisinin bulunması gerektiğini rapor etmektedir (33). Bu özellikler;

1. Ani başlangıçlı üst karın ağrısı
2. Serum amilaz ve/veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme
3. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile AP'ye özgü bulguların olması

2.4.1. Akut Pankreatit Şiddet Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

AP Atlanta sınıflandırılmasına göre 2 kategoriye ayrılmıştır (34) (şekil 2):

- Akut interstisyel ödematöz pankreatit; Nekrotik doku yoktur. peripankreatik ve pankreatik parankim dokuların akut inflamasyonu ile karakterizedir.
- Akut nekrotizan pankreatit; pankreatik ya/yada peripankreatik nekroz ile karakterizedir.



Şekil 2. Akut Pankreatit Sınıflandırma (34)

Klinisyenler AP'nin şiddetini organ yetmezliği, psödokist, nekroz yada apse gibi lokal komplikasyonların varlığı ile tanımlamaktadırlar. Özellikle mortalitenin en iyi göstergesi, çoklu organ yetmezliğidir ve ileri evre hastalıklarının en güvenilir göstergesidir (35). Atlanta Ölçütleri AP'yi şiddetine göre 3 kategoride incelemektedir(Tablo 1) (36).

Hafif Akut Pankreatit: Lokal yada sistemik komplikasyonlar ile organ yetmezliğinin olmaması ile karakterizedir.

Orta Şiddetli Akut Pankreatit: Geçici (<48 saat) ve kalıcı organ yetmezliğinin (>48 saat) olmadığı fakat sistemik veya lokal komplikasyonlar ile karakterizedir.

Ciddi Akut Pankreatit: Bir yada daha fazla organın tutulduğu kalıcı organ yetmezlikleri ile karakterizedir. Şiddeti AP'nin erken tanınmasında çeşitli klinik, laboratuvar ve radyolojik prediktörler kullanılmaktadır.

Tablo 1: Akut Pankreatitte Şiddet Tanımları (36)

Atlanta Ölçütleri (1993)	Atlanta Revizyonu (2013)
Hafif akut pankreatit	Hafif akut pankreatit
Organ yetersizliği yok	Organ yetersizliği yok
Lokal komplikasyonlar yok	Lokal komplikasyonlar yok
Şiddetli akut pankreatit	Orta şiddette akut pankreatit
Lokal komplikasyonlar var (ve/veya)	Lokal komplikasyonlar yok (ve/veya)
Organ yetersizliği var	Geçici organ yetmezliği (<48 saat)
Gastrointestinal kanama (> 500 cc/24 saat)	Şiddetli akut pankreatit
Şok-Sistolik kan basıncı ≤ 90 mm Hg	Kalıcı organ yetmezliği > 48 saat
Akciğer yetmezliği PaO ₂ ≤ 60 %	
Böbrek yetmezliği Kreatin ≥ 2 mg / dl	
Kalıcı organ yetmezliği Modifiye edilmiş Marshall Score tarafından tanımlanmıştır.	

2.4.1.1. Klinik prediktörler

- **Klinik karar:** Deneyimli olursa dahi hekimin klinik kararı AP'nin şiddetini belirlemede yetersizdir (37).
- **Cinsiyet:** Birçok klinik araştırmaya göre cinsiyet AP için bir prediktör değildir (34).
- **Yaş:** İleri yaş AP prognozu etkileyen önemli bir faktördür (34).
- **Organ Yetmezliği:** Akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), AP hastalarında çoklu organ yetmezliğinin ilk belirtisidir. Akciğerler dışında karaciğer, böbrekler ve kardiyovasküler sistemi de önemli oranda etkilemektedir (38).
- **Semptomun başlangıcı ile başvuru arasındaki interval:** Başvuru süresinin 24 saatten daha kısa olması bir risk faktörüdür (8).
- **Obezite:** Yapılan randomize çalışmalarda periferik ve santral obezitenin AP gelişiminde önemli derecede rol oynadığı bildirilmiştir (39).
- **Alkol:** Çok fazla alkol tüketen kişilerde AP insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir (40).

2.4.1.2. Labaratuvar prediktörler

C-Reaktif protein (CRP): İlk 48 saatte CRP>15 mg/dL olması, ciddi AP'yi hafiften ayırmaktadır (41).

Hemokonsantrasyon: Önemli üçüncü boşluk kayıpları AP'de yüksek hematokrit (Hct) ve hemokonsantrasyona neden olmaktadır (21). Başlangıç Hct \geq %44 ile ilk 24 saat içinde hematokrit değerinin düşmemesi, organ yetmezliği ve nekrotizan pankreatitin en iyi ikili prediktörü olarak tanımlanmıştır (42).

Serum kreatinin: Yüksek kreatinin değerinin, negatif prognostik faktor olduğu düşünülmektedir (43).

İdrar tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP):En çok çalışılan peptittir. Semptom başlangıcının erken döneminde ve 24-48 saat içinde pik yapmaktadır (44). Bu yüzden idrar TAP, hasta kabulünde, AP şiddetini saptamak için, bir prediktor olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (44).

Kan Üre Azotu (BUN): Ranson ve Bisap skorlarında yer alır. Hemakonsantrasyonun erken tespitinde önemli olup nekroz veya organ yetmezliğine gidişte önemli bir belirteçtir. BUN intravasküler volüm durumu hakkında bilgi verir. Aynı zamanda sıvı resüsitasyonuna yanıt değerlendirmede kullanışlıdır. Wu ve arkadaşları (45) BUN'un günlük 5 mg/dl artışının mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Özellikle seri BUN ölçümleri mortaliteyi öngörmede en değerli rutin laboratuvar testi olarak öngörülebilir.

HCT: Başvuruda HCT seviyesinin yüksek saptanması ve 24 saat hidrasyona rağmen düzeylerinin düşmemesi şiddetli AP için bir marker olarak kullanılabilir. HCT > 44 oluşu organ yetmezliğini saptamada %72 sensitiftir, 24.saatte bu oran %94'tür. BUN'a benzer olarak seri ölçümleri incelenip sıvı resisitasyonuna yanıt değerlendirilebilir (46,47).

Prokalsitonin (PCT):Enfeksiyon durumlarında kullanılan önemli bir akut faz reaktınıdır (42).

2.4.1.3. Radyolojik prediktörler

Bigisayarlı tomografi: AP'de peripankreatik inflamasyon ile nekrotik durumların tanısında İV kontrastlı BT kullanılmaktadır (43).

Akciğer grafisi: İleri seviye AP en önemli habercisi ilk 24 saat içinde akciğerde meydana gelen değişimlerdir. Bu değişimler atelektazi, plevral effüzyon, yüksek hemidiyafragma ve akciğer infiltrasyonudur (44).

Perfüzyon BT: Erken AP'de belirleyici rol oynayabilir (45).

Magnetik Rezonans (MR) ve Magnetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi (MRCP): AP şiddetini değerlendirmede her ne kadar BT daha efektif ise de sıvı kolleksiyonları ile pankreatik nekrozun yaygınlığını belirlemede BT kadar etkilidir (46).

2.4.1.4. Skorlama sistemleri

Geniş klinik belirti ve bulgular ile seyreden AP'yi sadece laboratuvar ve klinik olarak değerlendirmek bir hayli zordur. Dolayısı ile daha objektif sonuçlar elde etmek için çeşitli ölçek ve skorlamalar geliştirilmiştir. Ancak her skorlamanın bazı artı ve eksileri bulunmaktadır (47).

Ranson Kriterleri: Ranson skorlama ilk muayenede hastanın yaşına bakıldıktan sonra lökosit, glikoz, LDH, AST düzeylerine de bakılır. İlk 48. saatte ise Ca, BUN, Htc, baz defisiti, PaO₂ ve sıvı açığı değerlendirilmektedir. Bu skorun 3 dekatın üzerinde olması şiddetli pankreatit olarak kabul edilmektedir (48) (Tablo 2).

Tablo 2: Ranson Kriterleri

Hasta kabulde

- Yaş > 55
 - Beyaz küre sayısı > 16.000/mm³
 - Glukoz > 200 mg/dL
 - LDH > 350 IU/L
 - AST > 250 U/L
-

48 saat içerisinde

- Hematokritte düşüş > %10
 - BUN'da yükselme > 5 mg/dL
 - Kalsiyum < 8 mg/dL
 - Arteryel pO₂ < 60 mmHg
 - Baz açığı > 4 mEq/L
 - Tahmini sıvı sekestrasyonu > 6000 mL
-

Imrie's skor (modifie Glasgow II skorlaması): İlk 48 saat içinde pO₂, nötrofil, yaş, kalsiyum, renal fonksiyon, enzimler, albümin ve kan glüközuna bakılır. Alkole bağlı AP ile biliyer pankreatitte, %56- 85 sensitivitesinden dolayı Ranson skorlamasından daha kesin sonuçlar vermektedir. Bu skorun 3 dekatın üzerinde olması, şiddetli pankreatit olarak kabul edilmektedir (49).

APACHE II Skoru (Acute Physiolog And Chronic Health Examination): Sistem 12 farklı fizyolojik değişken (ateş, nabız, solunum sayısı, ortalama arterial kan basıncı, oksijenasyon, Ph, potasyum, sodyum, kreatinin, HCT, WBC, Glasgow koma skalası) yaş ve kronik sağlık durumundan (komorbid hastalık varlığı vs.) oluşur. Hastanın kabulünde 48 saat dolmadan, AP şiddetini belirlemede yardımcıdır (49). AP'de kullanılan en yaygın skorlama sistemidir ve yoğun bakım hastaları için geliştirilmiştir (50).

Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS): SIRS hasta kabul sürecinde yaygın olarak kullanılan ve her gün tekrarlanabilen bir skorlama türüdür. SIRS, mortaliteyi arttırmaktadır (51) En az 2 ve üzeri kriter varlığında SIRS kabul edilir (Tablo 3).

Tablo 3: SIRS Kriterleri (48)

Nabız	>90/dakika
WBC	>12000 /mm ³ veya <4000/mm ³
Ateş	>38 derece veya <36 derece
Solunum sayısı veya PCO ₂	>20/dakika veya < 32 mmHg

Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru): Balthazar ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu skorlama sisteminde AP'de kontrastlı BT çok önemli yer tutmaktadır. Balthazar skorlamasının, AP şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (49).

Balthazar skorlama; inflamasyon ve sıvı koleksiyonlarının varlığı ile nekroz derecesine dayanılarak geliştirilmiştir (Tablo 4). Balthazar skorlamada en yüksek değer 10 olarak kabul edilirken, skorun 6'nın üstüne çıkması ciddi bir hastalık varlığı ile açıklanmaktadır. Aslında

organ yetmezliğini tahmin etmek için nekrozun varlığı şart değildir. Fakat hastaya uygulanacak tedavi şeklinin belirlenmesi açısından önemlidir (52).

Yapılan bir çalışmada, AP’de BT şiddet indeksi, 5’in altında ve üstünde olanlar şeklinde kategorize edilmiş. BT indeksi 5 üstünde olanların, altında olanlara göre ölüm risklerinin 8 kat daha fazla olduğu, hastanede kalma sürelerinin 17 kat daha fazla olduğu ve nekrozektomi geçirme risklerinin ise 10 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (53). BT görüntülemenin, hastalığın varlığı ve nekrozun şiddeti arasında ilişkisinin olduğu, ancak organ yetmezliği ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı bildirilmektedir (54).

Tablo 4: Balthazar Skorlama Sistemi (52)

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

2004 yılında Morteale ve ark. nekrozu ve pankreatik inflamasyonu, ekstrapankreatik komplikasyonlarla ilişkilendirerek, AP şiddeti ve sonuçları ile daha güçlü bir korelasyon gösteren modifiye Balthazar şiddet indeksini oluşturmuşlardır (Tablo 5) (55). Modifiye Balthazar şiddet indeksi, bu çalışmada örneklem olarak alınan hastaların değerlendirilmesinde de kullanılmıştır.(56)

Tablo 5: 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		2
Plevral sıvı, asit, vasküler komplikasyonlar, parankimal komplikasyonlar, GİS etkilenmesi		
Hafif akut pankreatit 0–2 puan, orta 4–6 puan ve ciddi 7–10 puandır.		

BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis): İlk 24 saatte: SIRS, BUN>25mg/dL, mental bozukluk, plevral effüzyon ve yaş değerlendirilir. BISAP, APACHE II skoruna benzer. Ancak BISAP’da yoğun bakım ve girişimsel tedavi gerekliliği ile hastanede yatış süresi değerlendirilememektedir (51). 4-5 puanlı AP’ler 7-12 kat artmış oranda şiddetli AP ile ilişkilidir. Erken dönemde bilgi vermesi nedeni ile Ranson skoruna üstün olup günümüzde kullanımı artan skora sistemi olarak bilinmektedir.

2.4.2. Etiyoloji

AP nedeninin bilinmesi izlenecek tedavinin belirlenmesi açısından da son derece önemlidir (53).

Yapılan çalışmalarda alkol ve safra kesesi taşlarının AP vakalarının %80’ni meydana getirdiği ifade edilmektedir. Ancak AP’nin sekonder olarak birçok nedeni bulunmaktadır (54). Bu faktörler Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6: Akut Pankreatit Nedenleri (1)

Safra taşları Alkol Hipertrigliseridemi (> 1000 mg @dl) İlaçlar İnfeksiyöz ajanlar Metabolik (Hiperkalsemi gibi) Benign-malign pankreatikobiliyer tümör (>40 yaş)	Hereditör PRSS I (kationik tripsinojen mutasyonu) CFTR (kistik fibrozis mutasyonu) SPINK I (Serine proteaz inhibisyon mutasyonu)
Yapısal Pankreas divisum Anüler pankreas Süperoksit dismutaz Periampüller divertikül Koledokosel Duodenal duplikasyon kisti Ortak kanal acilim anomalileri	Otoimmün Travmatik Toksik (akrep, yılan venomu) İnfeksiyöz Ascaris Tüberküloz Clorchiasis
iyatrojenik Cerrahi ERCP	Vasküler Hipotansiyon Kronik kalp yetmezliği Emboli Vaskülit Hiperkoagülabilité

2.4.3. Patogenez-Patofizyoloji

AP patogenezini için birçok teori bulunmaktadır. Bunların başında;

Ortak kanal teorisi: Lesitin ve safra tuzlarına ek olarak safra reflüsü, pankreatik kanalın mukozal bariyerini hasara uğratarak, pankreatik enzimlerin aktive olmasına neden olur. Dolayısı ile pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar (57).

Obstruksiyon-Sekresyon Teorisi: Duktal basınç artışından dolayı, duktal yırtılma meydana gelir ve geçirgenlik artar (57).

Duodenal reflü teorisi: Reflüden dolayı duodenal içerik, ampulla vateriden içeri geçerek, enterokinaz tarafından aktive edilmiş pankreatik enzimler, pankreatite neden olur (58).

Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması: Akut hiperkalsemi, akut alkol kullanımı, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi sebepler sonucunda, pankreatik kanal geçirgenliği arttığı için enzim aktivasyonu, pankreatite neden olabilir (59).

Enzim otoaktivasyonu: Hücresel seviyedeki enzimojenlerin gereğinden fazla aktivasyonu, pankreasın asinuslerinde hasar meydana getirir. Pankreasın patogenezinde rol oynayan faktörlerin bir diğeri ise intraasiner düzeyde tripsinin, tripsinojenden aktifleşmesidir. Bu olay,

basit interstisyel ödemden şiddetli nekroza, şoka hatta multiorgan yetmezliğine kadar değişen birçok tablonun meydana gelmesine sebep olur (60).

Pankreatik patofizyoloji ise; pankreatik asiner hücrelerdeki olaylar, pankreatik vasküler cevap ve nöral katılım olmak üzere üç aşamada gerçekleşmektedir (61).

AP'de rol oynayan belli başlı patofizyolojik mekanizmalar; lökosit kemoatraksiyonu, oksidatif stres, mikrosirkülatur hasar, pankreas salgısının sızması, pro ve anti-inflamatuar sitokin salınımı ile bakterial translokasyon sayılabilir. Pankreas enzimlerinin aktif olması, interstisyum ve vasküler endotel asiner hücre harabiyetine yol açarak, inflamatuvar cevabın artmasına neden olur. Oluşan enflamatuvar cevap ise vasküler endotel adhezyon molekülleri (VCAM-1) gibi endotelial adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (62).

2.4.3.1. Akut Pankreatit Patolojik Anatomisi

AP'de görülen patolojik olaylar parankim nekrozu, yağ nekrozu, ödem, süpürasyon ve kanamadır. Ödem daha çok pankreas başı olmak üzere, bezin diğer kısımlarını da etkileyebilir. Yağ nekrozu, beyaz opak plaklar halinde mezenterde, yüzeyde, visseral ve parietal periton üzerinde görülür. Pankreatik nekroz ise ödem ve kanamayla birlikte bulunur. Parçalanma ve doku kaybı ile kendini gösterir. Nekroz, küçük noktalar halinde bulunduğu gibi, geniş ve yaygın olarak da bulunabilir (61).

2.4.4. Klinik-Tanı

AP'de en önemli semptom; epigastrik bölgeden başlayarak sırtta doğru, kuşak şeklinde yayılan künt ve batıcı tarzdaki şiddetli karın ağrısıdır. Ağrı, hafif pankreatitli kişilerde 1-3 gün sürerken, uzun süreli ağrı ciddi pankreatit göstergesidir (62).

Pankreatitli olguların yaklaşık %80'inde kusma ve bulantı, %90'ında ise ateş bulunmaktadır. Yüksek ateş, sadece enfeksiyon teşhisi için yeterli değildir. Çünkü yüksek ateş; abse, infekte pankreatik nekroz, pnömoni ve kolanjit gibi septik durumların belirtisi de olabilir (63).

AP'nin bir diğer tanısı ise Lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor lekeler, periumblikal bölgede (Cullen belirtisi),

hemorajik pankreatit belirtisi olan fasiyal tabaka boyunca subkutan dokuya kanlı asit yada kanın yayılmasıyla ortaya çıkan ve çok az görülen lezyonlardır. Hastalığın ileri evrelerinde hastaların %30'unda eritema nodozum benzeri lezyonlar görülmektedir. Bunlara ek olarak, lenfatik dolaşımdan dolayı hastaların %30'unda pulmoner semptom ve bulgular görülürken, olguların 1/3'ünde solda daha sık olmak üzere plevral effüzyon, diafragmada yükselme, atelektazi, akciğer alt loblarında infiltrasyon görülür. Hastalığın kötü prognozuna işaret eden ARDS ise hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir (64).

2.4.4.1. Laboratuvar

AP tanısında birçok parametre kullanılmaktadır. Serum amilaz, kan ve idrar düzeyleri en sık kullanılan tanı araçlarıdır. Akut atağın ortaya çıkması ile birlikte, serum amilaz ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek seviyede ilerler. AP'li hastaların yaklaşık %95'inde amilaz yüksek bulunmaktadır (65). Yapılan çalışmalarda amilaz ile AP arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Amilazın yanı sıra lipaz, pankreatik kaynaklı olduğu için daha güvenli sonuçlar vermektedir. Ancak ölçülmesi daha zor olduğu için birçok hastanede uygulanamamaktadır (66). Laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), alfa-1 antitripsin, beta2- mikroglobulin seviyesi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip ölçümler olmalarına rağmen rutinde yaygın olarak kullanılmamaktadırlar (67). AP'de artış gösteren parametrelerden bir diğeri ise elastazdır. Elastaz 1, AP'li hastalar başta olmak üzere, pankreas kanseri olan hastaların birçoğunda yüksek oranlarda bulunmaktadır. Belirtilen parametrelerin dışında kan şekeri, serum alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin ve alkali fosfataz da AP'de artış gösterebilir (65).

Amilaz hızlı ölçülebilmesi ve ucuz oluşu nedeni ile AP tanısında sıkça kullanılan bir parametredir. Semptomların başladığı günde 6-12 saatte yükselir. Yarılanma ömrü 10 saattir. Sensitivitesinin %85 oluşu kullanımı kısıtlar. Şiddetli pankreatitte düzeyleri normal veya hafif artmış bulunabilir (68). Birkaç güne düzeylerinin normale dönüşü, lipemik AP'de normal saptanabilmesi kullanımını kısıtlayan diğer faktörlerdir (69). Bu durum hipertrigliseridemiye amilaz inhibitörü ile açıklanır. Tükrük bezleri ve fallop tüpleri gibi amilaz üreten yerlerin mevcudiyetinden benign ovaryan kist, papiller kistadenokarsinom gibi durumlarda amilaz yüksek saptanabilir. Renal yetmezlikte eliminasyonu azalır ve yalancı pozitif bir test olarak değerlendirilmesine neden olur (70).

Lipaz parametresinin sensitivitesi %85 olup amilaz ile aynıdır (71). Ancak spesifitesi daha yüksektir. Amilaza göre daha geç normalize olması, tükrük bezi, ovaryan patolojilerde düzeyinin normal kalması amilaza olan diğer üstünlükleridir. Ancak lipaz da renal yetmezlikte

AP olmaksızın normal laboratuvar değerinin 2 katı ve üzeri değerde izlenebilir (69). Bağırsak inflamasyonu veya perforasyonu, kolesistit, ince bağırsak obstrüksiyonu, kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik karaciğer hastalığı gibi durumlarda düzeyi yükselebilir (72).

Beyaz kan hücreleri (WBC) sıklıkla AP'de yükselir. Enfeksiyöz durumların ekarte edilmiş olması önemlidir. Genellikle bu yükseklik biliyer AP'de belirgindir. Azalmış serum kalsiyumu AP şiddeti ile korele edilebilir. Alkol, eritrosit formasyonuna toksik etki yaptığından ortalama korpüsküler volüm (MCV) değeri alkolik AP'de non alkolik AP'ye göre daha yüksek bulunur (46).

2.4.4.2. Görüntüleme

Direkt grafide ilerlemiş AP'de kolonda kesilme (cut-off) lokalizedir. Akciğer grafisinde ise ilk 24 saat içinde atelektazi, plevral effüzyon, yüksek diyafram yada akciğer infiltrasyonlarının varlığı görülebilir (73).

Pankreatit şüphesinde en yaygın görüntüleme aslında ultrasonografidir. Peripankreatik sıvı koleksiyonu, parankimde genişleme ve psödokist kolaylıkla ultrasonografide belirlenebilir (74).

Bilgisayarlı tomografi: Nekrotizan ve ödematöz akut pankreatitin ayırıcı tanısında intravenöz kontrastlı BT'nin peripankreatik ve nekroz inflamasyonu net bir şekilde belirlediği tespit edilmiştir. Ancak, her akut pankreatit hastasında ilk zamanlarda BT bulguları olmayabilir (75).

Manyetik rezonans (MR) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP): Azalmış nefrotoksisite riskinden dolayı; nekroz, hemoraji, sıvı koleksiyonu, abse ve psödokist ayırımını yapmada oldukça faydalıdır. MRCP, MR'ye göre pankreatik kanal ve safra kanallarını daha iyi görüntülediği için daha üstündür. Prognozu saptamada MR, BT'ye göre daha üstündür (73).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP); Taşa bağımlı gelişen pankreatitler ile idiyopatik tekrarlayan AP'de kullanılabilir. BT ve USG ile saptanamayan çok küçük taşların araştırılmasında, endoskopik USG daha başarılıdır (74).

2.4.5. Komplikasyonlar

Akut pankreatitte komplikasyonlar, lokal ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.4.5.1. Lokal Komplikasyonlar

Pankreatik kanal tıkanıklığına bağlı olarak ortaya çıkan pankreatik asit, periton boşluğu yada kistten kaynaklı sızıntı sonucu meydana gelen pankreatik kanalın tıkanıklığıdır (75).

Pankreatik nekroz: Oldukça geniş bir alanı etkileme potansiyeline sahip olan nekroz, retroperitoneal bölgeye kadar ilerleyebilir. Hastalığın 2-3. haftası kendisini gösteren nekroz, genellikle sterildir ve infekte olup prognozun daha da kötüleşmesine sebep olabilir. Eğer pankreasın yarısından fazlasında nekroz varsa, enfeksiyon görülme ihtimali oldukça yüksektir (76).

Psödokist: Amilaz başta olmak üzere diğer pankreatik enzimler yönü ile zengin, fibröz doku ile çevrili, epiteli olmayan lokalize haldeki sıvı koleksiyonudur. Pankreatit meydana gelmesi önündeki en büyük sebep, duktal basınç artışıdır (77). Psödokist, bu basınç artışları ile protein tıkaçları, darlıklar veya daha sonrasında gelişen nekroza bağlı olarak ortaya çıkar. Psödokistlerin 2/3' ü korpus ve kaudada meydana gelirken, 1/3'ü kaputta gelişir. Psödokistler genellikle AP atağında 4-6. haftasında oluşmaya başlar. İnatçı amilaz yüksekliği, psödokist belirtisi iken, klinikte bulantı, ateş, sarılık, kusma, kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, asit gibi belirtilere neden olabilir (78).

Pankreatik abse: Pankreatik apsenin en yaygın görülme zamanı nekrozun infekte olmasıdır. Pozitif kültür, püy varlığı, çok az yada hiç nekrozun olmaması abseyi, infekte nekrozdan ayırmada yardımcı olabilir. İnfekte nekroz ile pankreatik abse ayırımını yapmak çok önemlidir. Çünkü mortalite ve organ yetmezliği, infekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (79).

2.4.5.2. Sistemik Komplikasyonlar

Sıvı elektrolit dengesizliği, AP'de en sık görülen komplikasyondur. Pankreatit kaynaklı ölümlerin %80'ine sıvı elektrolit imbalansı sebep olmaktadır. Sıvı elektrolit dengesinin pankreatik hastalıklarda bu kadar önemli olmasının sebebi, kana geçen pankreas sıvısı vazoaaktif konumda olduğu için, sistemik dolaşıma katılarak çeşitli organ ve dokularda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olmasıdır (80).

AP'nin ikincil önemli sistemik komplikasyonu, akut böbrek yetmezli (ABY)dir. Burada da devreye pankreas sekresyonları girmekte ve bu sıvı, renal damarlarda vazokonstriksiyon geliştirmektedir. AP'de ABY gelişimi, ölüm riskini 5 kat artırmaktadır. Renal yetmezlik hipotansiyon ve hipovolemiye bağlanır (81). AP gelişiminin ilk belirtisi, hiperglisemi gelişimidir ki bununda en yaygın sebebi hiperglukagonemidir. Hiperglisemiye hemen müdahale edilmemeli, ancak kan glukoz seviyesi 300mg/dl düzeyine ulaştığında müdahale edilmelidir. Uzun süre 300 mg/dl üstünde kalınırsa, insülin infüzyonuna uygun dozda başlanır. Beta hücrelerinin kaybı sonucunda ise hipoglisemi gelişebilir (82).

Pankreas sekresyonlarının retroperitoneal yada intraperitoneal alana yayılması, sadece lokal değil aynı zamanda önemli sistemik sorunlara sebep olabilir. Kanamalar, retroperitoneal veya intraperitoneal fibrozis ile adezyonlar oluşabilir (83).

AP'de görülen sistemik komplikasyonlardan bir diğeri ise trombosit sayısının sürekli düşme eğilimi göstermesidir. Vena splenika trombozu bunun en önemli nedenidir. Dolayısı ile radyolojik olarak detaylı görüntüleme yapılmalıdır (79).

AP'li hastaların çok az bir bölümünde hipokalsemi gelişebilir. Serum kalsiyum 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe, tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Eğer uygulanan tedaviye rağmen, kalsiyum seviyesi yükselmiyor ve hipokalsemi bulguları azalmıyorsa, hipomagnezemi ile asidoz varlığı akla getirilmelidir. Çünkü hipokalseminin düzelmesi için öncelikle hipomagnezemi tedavi edilmelidir (84). Periton içindeki pankretik sekresyon transdiyafragmatik olarak plevraya ve retroperitoneal alana yayılması sonucunda plevral efüzyon gelişir. Torasentez işlemi sonucunda amilaz bakılması ile kesin tanı koyulur. Hipokalsemi veya hipomagnezeminin sistemik en önemli komplikasyonu, kardiyovasküler sistem üzerinde kendisini göstermektedir. Periferik damar tonus anormallikleri ile kontraktilite, taşikardi, hipotansiyon, sistemik damarsal direnç azalması ve miyokard kasılma yetersizliği ortaya çıkar (85).

AP'de meydana gelen plevral efüzyon, atelektazi ve ARDS'ye neden olmaktadır. Özellikle fosfolipaz A2 (lesitinaz)'nın ARDS oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Fosfolipaz A2, lesitini parçalayarak damarsal geçirgenliğin artmasına ve akciğer ödeminin oluşmasına sebep olur (86).

2.4.6. Tedavi ve Takip

AP tedavisindeki amaç, altta yatan etiyolojik ve idiyopaitk faktörleri belirleyerek iyileşmeyi sağlamaktır. AP'nin şiddetli olmayan ve erken evre hastalarında tolere edebiliyorsa oral beslenme kesilmeden intravenöz sıvı verilmesi (kalp tolere ediyorsa 200-300 cc/saat 1v), ağrının kontrolü (narkotikler), elektrolitlerin replasmanı, oksijen saturasyonu takibi önerilir (76).

Geçmiş yıllarda AP'li hastaların büyük bölümü, solunum yada kardiyovasküler hastalıklardan dolayı yaşamlarını yitirken, günümüzde AP'den kaynaklı en önemli ölüm nedeni, infekte nekroza bağlı pankreatik infeksiyondur (78).

Analjezi: Hastalığın sonucu ağrı ile değişmese bile pankreatik sekresyonlar ağrının şiddetine bağlı olarak artış göstermektedir. Morfin ve benzeri opium türevleri oddi sfinkterinde spazmı artırdıkları için bunların yerine meperidin tercih edilmelidir (87).

Sıvı-elektrolit tedavisi: Cerrahi dışı tedavilerin başında agresif hidrasyon tedavisi gelmektedir. Hastalık seyrinde üçüncü boşluklara sıvı kaybı olması, kusma, azalmış gıda alımı, gizli sıvı kayıpları dehidratasyona zemin hazırlar. Hidrasyonun mikro ve makrosirkülasyonu düzelterek, nekroz gibi komplikasyonları önleyebileceği kanıtlanmıştır. Hidrasyon takibinde, üre ve hematokrit değerlerinin düşüşü amaçlanmalıdır. AP'nin tedavisinde, intravasküler volümün hızlı ve etkin bir şekilde yerine konulması gerekmektedir. Üçüncü boşluğa olan sıvı kayıpları, bazen aşırı miktarda olup, gecikmiş veya yetersiz sıvı tedavisi ile kendini böbrek yetmezliği şeklinde gösterebilmektedir (88). Ciddi sıvı resüsitasyonu yapılan hastalarda sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum replasmanı ile elektrolit dengesizliklerinin önüne geçilmektedir (89).

Beslenme desteği: Son zamanlara kadar hastayı aç bırakarak yada nazogastrik dekomprasyon ile pankreas dinlendirilmekteydi. Ancak yapılan çalışmalarda bu yöntemin anlamlı sonuçlar vermediği tespit edilmiştir. Ancak klinikte aç bırakmak, kusma ile abdominal distansiyonu azalttığı için yine de yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğru tedavinin uygulanması sonucu AP'li hastalar genellikle 5-7 gün içinde ağızdan beslenecek duruma gelmektedir (90). Ancak bazı durumlarda 7-10 gün içerisinde ağızdan besleme yapılamamaktadır. Bu tarz hastalarda parenteral beslenme uygulanmalıdır. Toplam parenteral nütrisyon (TPN), son yıllara kadar şiddetli pankreatit olgularında beslenme desteği olarak kabul edilmiştir. Fakat TPN'nin en büyük olumsuzluğu, enteral mukozal atrofiyi engelleyemeyişi ve dolayısı ile pankreatik

infeksiyon ve bakteriyel translokasyona yol açabilmesidir. Yapılan çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanılmasına paralel, erken dönemde nazojejunal tüp ile beslenen hastalarda septik komplikasyonlar ile APACHE-II skorunda düşme olduğu ve çoklu organ yetmezliği (MOF) ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) daha az rastlandığı ifade edilmektedir (91).

Antibiyotik tedavisi: Sekonder pankreatik infeksiyon şiddetli pankreatit olgularının en önemli belirleyicisidir. Her ne kadar gastrik anti-sekretuar ilaçlar ile antibiyotiklerin faydaları net bir şekilde ortaya konulmasada günümüzde klinikte yaygın olarak kullanımları devam etmektedir. 20 yılı aşkın süredir profilaktik antibiyotik kullanımı, AP'de mevcuttur ve geçmişte endikasyonu olmayan hafif olgularda ve pankreas dokusuna geçiş göstermeyen yanlış antibiyotiklerin kullanılmasına bağlı olarak antibiyotik tedavisinin etkinliği gösterilememiştir (92).

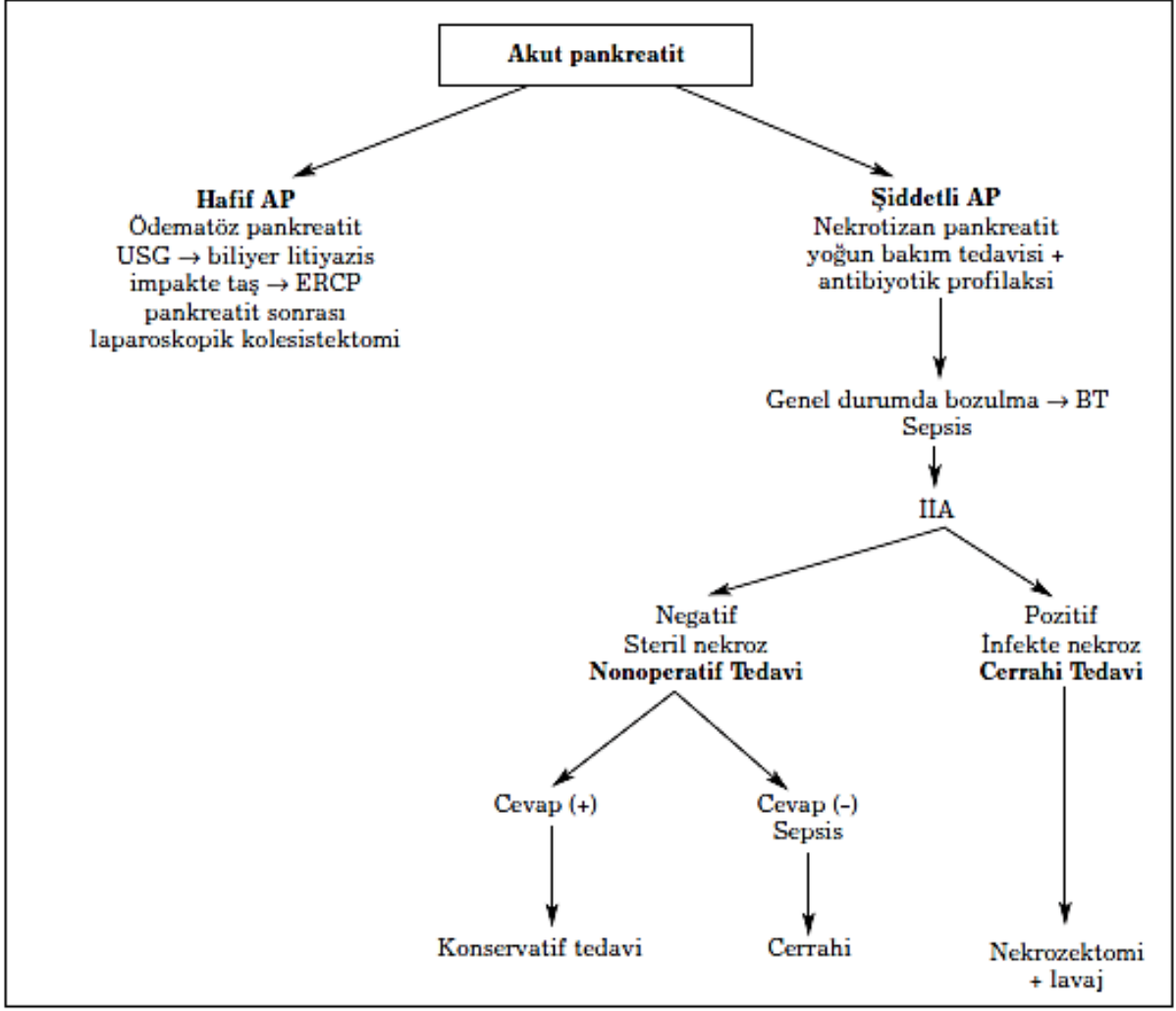
Solunum desteği: Erken solunum yetmezliği AP'li vakalarda görülebilir; bundan dolayı ilk 48-72 saat içerisinde 12 saatten daha sık olmamak kaydıyla, arter kan gazı takibi yapılmalıdır. Progresif solunum yetmezliği durumlarında, diüretik tedavisine başlanarak, sıvı tedavisinin kısıtlanması önerilmektedir. İleri derece pulmoner yetmezlikte, mekanik ventilasyon pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) ve entübasyon başlatılmalıdır (93).

Cerrahi tedavi

Ağır AP'de, cerrahi tedavinin iki temel amacı vardır. Bunlardan birincisi, pankreas salgısını drene etmek ve diğeri ise nekrotik dokuları temizlemektir. Abse ve infekte nekroz durumunda mümkünse öncelikle minimal invaziv girişim tercih edilmelidir. Ağır pankreatitli vakalarda yapılan laparotomilerde çeşitli cerrahi teknikler mevcuttur (94).

Pankreatektomi (toplam ya da subtoplam): En kolay distal pankreatektomi uygulamasıdır. Fakat pankreas başının da katıldığı rezeksiyonda Whipple prosedürü uygulanır (86).

Nekrozektomi + Drenaj: Nekrotik dokular eksize edilip, kaviteye drenler yerleştirildikten sonra batın kapatılır (95).



Şekil 3: Akut Pankreatitte Güncel Tedavi Yaklaşımı (93)

Nekrozektomi + triple ostomi (gastrostomi + jejunostomi + koledok T tüp drenaj): Bu yöntem Lawson ve ark. tarafından önerilmiştir. Triple ostomi olarak adlandırılmaktadır. Morbidite riski yüksek olduğu için tercih edilmemektedir (100).

Nekrozektomi + Sürekli periton lavajı (Beger tekniği): Nekrozektomi + debridman ameliyatından sonra, kaviteye geniş tüpler yerleştirilerek batın kapatılır. Drenaj tüpünden steril sıvılarla lavaj yapılarak, toksik maddeler, bakteriler ve oluşan nekrotik dokular temizlenir (91).

Safra Kesesi Taşının Tedavisi: Biliyer pankreatit olgularında laparoskopik kolesistektomi yada açık kolesistektomi tavsiye edilmektedir. Nekrotizan pankreatitten dolayı opere edilen hastalarda ise aynı seansta kolesistektominin uygulanması gerektiği

belirtilmektedir. Eğer kolanjit varsa, safra yolu drenajı için, kolesistektomi yapılana kadar ilk 24 saatte, kolanjit yoksa ortalama 48 saat sonra ERCP önerilmektedir (101).

2.5. Kronik Böbrek Hastalığı

2.5.1. Tanım-Evrelendirme

KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFR'nin 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir (102).

Tablo 7: KBH Tanı Kriterleri (101)

KBH kriterleri (en az birisi >3 aydır var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	<ul style="list-style-type: none">• Albüminüri (ÜAE \geq30 mg/24 saat)• İdrar sediment anormallikleri• Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler• Histolojik olarak saptanmış anormallikler• Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler• Böbrek nakli öyküsü
GFR azalması	GFR<60 ml/dk/1,73 m ² (GFR kategorisi G3a- G5)

ÜAE:Üriner Albümin Ekskresyonu; GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

KBH'ın ağırlığının belirlenmesi evrelendirme yapılarak tespit edilmektedir. Evrelendirme ile hem progresyonun durumu hemde komplikasyon durumu belirlenmektedir. KBH; Kidney disease outcomes quality initiative (KDIGO) kılavuzuna göre 5 evreye ayrılmaktadır (95).

Tablo 8: KBH Evreleri/ GFR Kategorileri (95)

EVRE	GFR (ml/dk/1.73 m2)	TANIM
EVRE I	>90	Normal veya artmış GFR ile birlikte proteinüri veya albüminürinin bulunması veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunması
EVRE II	60 - 89	Böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFR'nın bulunması
EVRE IIIA	45 - 59	GFR'nda orta derecede azalma
EVRE IIIB	30- 44	GFR'nda orta derecede azalma
EVRE IV	15 – 29	Ciddi GFR azalması
EVRE V	<GFR 15	Böbrek yetmezliği
EVRE VD	<GFR 15	Son dönem böbrek yetmezliği, renal replasman tedavi ihtiyacı mevcut
EVRE VT	<GFR 15	Böbrek nakli olmuş hasta

(GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, G: Grade)

KDOQI tarafından son olarak albuminüri sınıflamasını da eklemiştir. Albuminüri (A) durumuna göre üçe ayrılmıştır (94).

Tablo 9: KBH Evreleri/ Albüminüri Kategorileri

AER(mg/24saat)	ACR(mg/gr)	İsimlendirme
A1	<30	Normal-hafif artmış*
A2	30-300	Orta derece artmış**
A3	>300	Ağır derece artmış

*Genç erişkin düzeylere nispeten**nefrotik sendrom dahil edilmiştir. (AER: albümin Ekskresyon Oranı, ACR: Albümin Kreatinin Oranı)

2.5.2. Etiyoloji

KBY'nin etiyojisinde rol oynayan belli başlı faktörler; DM, böbrek nakli, otoimmün hastalık, ilaç toksisitesi, idrar yolu obstrüksiyonudur. KBH ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda KBH nedeni ilk 3 hastalık arasında diabetik nefropati (% 32.4), hipertansif nefroskleroz (% 27,9) ve kronik glomerulonefrit (% 7.0)'in olduğu belirtilmiştir (96).

Tablo 10: Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri (97)

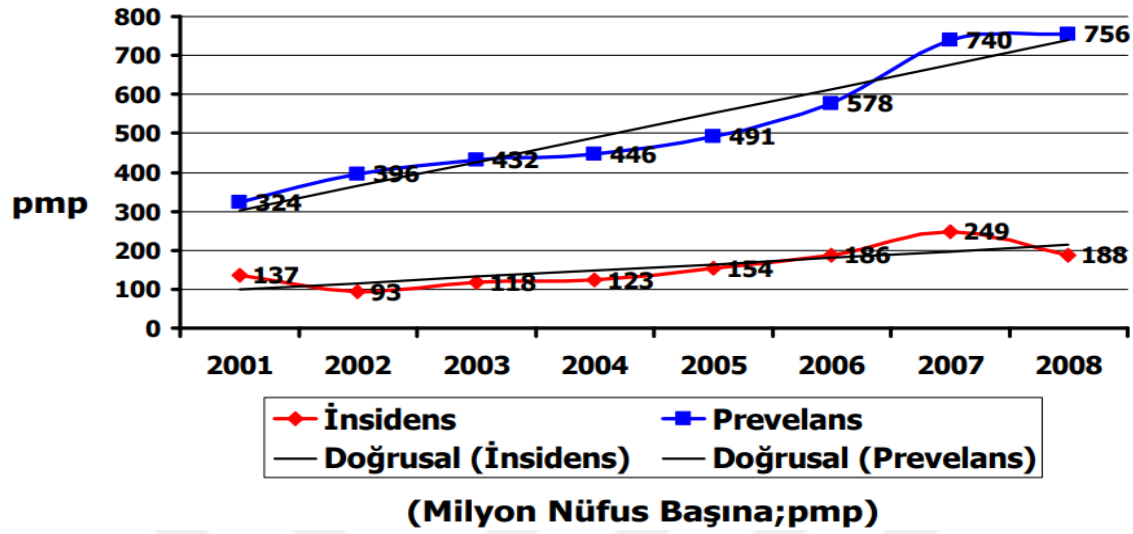
Primer Glomerülopatiler	Sekonder Glomerülopatiler
Fokal segmental nefroskleroz	Diyabetik nefropati
MPGN	Amiloidoz
IgA nefropatisi	Post infeksiyöz glomerülonefrit
Membranöz nefropati	HIV ilişkili nefropati
	Kollajen vasküler hastalıklar
	Orak hücreli anemi
Tübülointerstisyel Nefritler	Hereditör Hastalıklar
İlaç hipersensitivitesi	Polikistik böbrek hastalığı
Ağır metaller	Medüller kistik hastalık
Analjezik nefropatisi	Alport sendromu
Reflü/kronik pyelonefrit	
İdiopatik	
Obstruktif Nefropati	Vasküler Hastalıklar
Prostat hastalıkları	Hipertansif nefroskleroz
Nefrolitiazis	Renal arter stenozu
Retroperitoneal fibrozis/tümör	
Konjenital	

MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

2.5.3. Prevelans-İnsidans

Amerika böbrek veri sistemi 2011 yılı yayınladığı raporda, KBH'nin 2001-2004, 2005-2008 yılları arasındaki prevelansını sırası ile % 15,8 ve %15,1 olarak yayınlanmıştır (95). Ülkemizde KBH prevelansı ile ilgili ilk çalışma 2006-2008 yıllarını kapsayacak şekilde, Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması" (Chronic Renal Disease In Turkey - CREDIT) tarafından yapılmıştır ve bu çalışmada Türkiye KBH prevelansının %15,7 olduğu ifade edilmiştir. Evrelere göre dağılımına göre ise Evre 1 %5,4, Evre 2 %5,2, Evre 3%4,7 ve Evre 4 %0,3'dir. GFR'nin <60 ml/dk/1,73 m² olan hasta oranı % 5,2'dir. Aynı çalışmada kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturan hastalıkların sıklığı, evre 5 KBH 'da belirgin olarak fazla olduğu ifade edilmiştir (98). Türkiye'de kadınlarda KBH oranı daha yüksek bulunmuştur, kırsal bölgede yaşama, ilerleyen yaş, HT ve DM varlığı KBH oluşumunda en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ülkemizde KBH hastalarında Renal Replasman Tedavisi (RRT) görme hızının son 15yılıda ortalama %11-12 oranında artış gösterdiği bilinmektedir (16,17). RRT'nin artmasının nedenleri arasında ekonomik refahın artması, yaşam

süresinin artması ve kentsel yaşamın artışı gibi faktörler sayılabilir. SDBY'deki artış, bir diğer anlamda KBH'daki artışa bağlıdır (99).



Şekil 4: KBH'nın Ülkemizdeki Prevelans ve İnsidansı (98)

2.5.4. Klinik

KBH'nın sebep olduğu bütün biyokimyasal ve klinik anormallikler 'üremi' olarak tanımlanmaktadır. Üremide görülen sistemik sorunlar şu şekilde sıralanmaktadır:

- GİS'de anoreksi, kusma, gastrointestinal kanama, kilo kaybı, peptik ülser, bulantı, gastrit ve üremik koku,
- Merkezi sinir sisteminde; stupor, halsizlik, uyku bozukluğu, koma vs
- Hematolojik olarak; anemi, lenfositopeni ve kanama,
- Solunumda; üremik akciğer, plörit ve akciğer ödemi,
- Kardiyovasküler sistemde; kardiyomiyopati, perikardit, ateroskleroz, ödem, hipertansiyon ve aritmi,
- İmmun sistemde; antikor oluşumunda yetersizlik ve enfeksiyona eğilim,
- Ciltte; melanozis, kaşıntı, tırnak atrofisi ve yara iyileşmesinde gecikme
- Hormonal olarak; amenore, sekonder hiperparatiroidizm, impotans, glukoz intoleransı, libido azalması, infertilite, gelişme geriliği, ve renal osteodistrofi

- Yukarıda belirtilen fonksiyonel bozukluklara ek olarak, böbrekte önce idrarı konsantre etme yeteneği ve diurnal ritm bozulur. Bu nedenle hastalarda ilk önce gece idrara kalkma başlar (102).

Klinik tablonun ortaya çıkış şekli, aslında hastanın bireysel özellikleri ile de ilgilidir. Ancak; böbreklerin hasar karşısında geliştirmiş olduğu uyum mekanizması da hangi klinik tablonun nasıl çıkacağı ile ilgili önemli sonuçlar doğurmaktadır. Örneğin sağlıklı nefronlar; filtrasyonu artırarak ciddi nefron hasarı bulunan olguda glomerular filtrasyon değerini ve kreatinini normal seviyede tutmaya çalışırlar. Bu olay uzun yıllara yayıldığı için sürekli artan sıvı ve tuz retansiyonu sonucunda hipertansiyon meydana gelmektedir. Hipertansiyon ise KVS bozuklukları başta olmak üzere, birçok sistemik bozukluğa zemin hazırlamaktadır (104).

2.5.5. Tanı

KBH, oldukça sık bir şekilde görülen hastalıkların başında gelmektedir. Yaygın olarak görülmesine karşın, erken evrelerde belirti ve bulgu vermediği için tanıda zorluk yaşanabilmektedir. I. ve II. evrede hastaya ait yakınmalar çok silik veya yokken, sonraki evrelerde gözle görülür farklılık olabilmektedir. Evre I ve II'de ancak iyi bir öykü ve laboratuvar bulguları ile tanı konulabilir. Tanıda kanda kreatinin ve GFR, idrarda ise kreatin / albumin oranına bakılmaktadır (105).

KBH tanısını koyarken, NKF-DOQI klavuzunda hastalığa eşlik eden başka bir kronik hastalığın olup olmadığına, böbrek fonksiyonlarına, BMI ve kardiyovasküler risk faktörlerinin olup olmadığına bakılması da önerilmektedir (106).

2.5.6. Tedavi ve Takip

KBH tedavisinde esas amaç; tanıya dayalı tedavi yöntemleri geliştirerek, eşlik eden hastalık durumlarının belirlenmesi ve kontrol altına alınmasını sağlamaktır. Örneğin sigara kullanıcılarında sigarayı bıraktırma, kan basıncı kontrolünü sağlamak, lipit kontrolü, egzersiz, nefrotoksik ajanlardan sakınma, sağlıklı yaşam tarzı geliştirmesi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ise renal replasman tedavileri uygulamaktır. Hangi replasman tedavi şeklinin uygulanması gerektiğinin seçiminde ise en düşük morbidite ve mortalite ile ilişkili, ancak en yüksek yaşam sağlayan tedavi şekli seçilmelidir (106).

2.5.7. Prognoz

KBH'nın prognozunda cinsiyet, hiperglisemi ve yaş başta olmak üzere; yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, etnisite, dislipidemi, obezite, nefrotoksik ajanlara maruziyet ve kardiyovasküler risk gibi diğer faktörler rol oynamaktadır. KBH'da eşlik eden komplikasyonların belirlenmesi, prognoz ve komplikasyonların tanı ve tedavisi için son derece önemlidir. KDIGO kılavuzu esas alınarak, KBH'nın farklı evrelendirmelerine bakılarak prognoz hakkında fikir edinilebilir (99).

2.5.8. Komplikasyonlar

Homeostazisin korunmasında böbrekler kritik öneme sahiptirler. Böbreklerde meydana gelen fonksiyonel bozukluklar, endokrin fonksiyon bozuklukları ile idrar yapmada problemler oluşturur ve sonuç olarak bütün organ sistemlerini etkileyen bir dizi komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonların başlıcaları; böbrek kitle ve işlev kaybına bağlı anemi, asidoz, periferik arter hastalığı, kan basıncında yükseklik ve renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS)'inde bozulma, metabolik kemik hastalıkları, KVH'lar, tedavi ile ilgili komplikasyonlar, infeksiyon ve ölüm gelmektedir (104).

2.6. Kronik Böbrek Hastalığı ile Akut Pankreatit İlişkisi

KBH olanlar, genel popülasyona göre AP için daha fazla risk faktörüne sahiptir ve bu doğrultuda birçok mekanizma öne sürülmüştür. Çalışmalarda diyaliz olan hastalarda, AP prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Nekrotizan pankreatitin morbiditesi ve sıklığı periton diyaliz hastalarında daha fazladır. Hemodiyaliz yapmayan KBH olanlarda ise AP insidansı net olarak bilinmemektedir (105).

AP ile KBH arasındaki etkileşimlerden birinin, fosfolipaz A2 enzimi olduğu düşünülmektedir. Fosfolipaz-A2; pankreatit gelişmesine aracılık eder. Pulmoner ve renal komplikasyonların ortaya çıkması ile birlikte AP prognozunu kötüleştirir. Ciddi AP, mikrovasküler hasara, mikrodolaşımın bozulmasına ve reaktif oksijen radikallerinin lökosit ve makrofajlardan salınmasına neden olur (106).

KBH'ları arasında, özellikle periton diyalizi olanlarda pankreatit oluşumu bildirilmiştir. AP, böbrek yetmezliği hastalarında artmış morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. AP tanısı da, değişen pankreatik enzim seviyeleri, üremi ve diyalize bağlı pankreatik hasar ve renal fonksiyon kaybı ile modifiye edilmiştir (107).

Postmortem otopsilerde kronik HD'de pankreatik anormalliklerin yüksek insidansa sahip oldukları bildirilmektedir. Bir çalışmada, bu hastaların yarısından fazlasında kronik pankreatitin histolojik kanıtı bulunmuştur. Uzun süreli diyaliz sonrası pankreatik patolojinin yüksek prevalansı, diyalizin de AP için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (106).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, gastroenteroloji, dahiliye, genel cerrahi ve acil kliniklerine 01.01.2014-31.12.2017 tarihleri arasında başvuran AP hastalarının retrospektif analizi ile yapıldı. Çalışma öncesi İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2018 tarihli ve 181 sayılı onay alındı.

Çalışma 2 grup hasta üzerinden yapıldı. AP tanısı, akut karın ağrısı nedeni ile başvuran hastalara epigastrik bölgede sırta vuran karın ağrısı, serum amilaz ve ve lipaz değerlerinde 3 kat yada daha yükseklik bulunması, görüntüleme yöntemleri ile pankreatit halinin verifiye edilmesi kriterlerinden en az 2 yada daha fazlasının bir arada bulunmasına göre konuldu. 1. grup KBY tanılı 63 AP hastası, 2. grup olan kontrol grubu ise KBY olmayan 63 AP hastası olarak planlandı. Hasta grubuna KDIGO kriterlerine göre evre 3, evre 4 ve evre 5 olan hastalar alındı. Tüm hastaların GFR'leri serum kreatinin düzeyleri temel alınarak Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplandı.

Dışlama kriterleri olarak; hasta grubuna evre 1, evre 2 kronik böbrek hastalığı olanlar ve 18 yaş altı olanlar dahil edilmedi. Kontrol grubuna ise KBY olan ve 18 yaş altı olan hastalar alınmadı.

Çalışma hasta ve kontrol grubunun hastane elektronik bilgi işletim sistemi (probel) verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle tasarlandı. Bütün hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), başvuru anındaki amilaz, lipaz, prokalsitonin, ALT, lökosit sayıları (WBC), kalsiyum değerleri, çekilen kontrastlı BT görüntülerinin sonuçlarına göre Modifiye Balthazar skorlama sistemi sonuçları, BISAP 48 skorları, 3. ve 5. gün CRP, 3. gün WBC değerleri, hastanede yatış süreleri, yoğun bakım ünitesine yatışının olup olmadığı, hipertrigliseridemi ve diyabet tanılarının olup olmadığı, AP etiyolojileri, AP atak sayıları, hastalık sonlanım durumları (eksitus/taburcu) kaydedildi. BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis) skoru ilk 24 saatte SIRS, BUN>25mg/dL, mental bozukluk, plevral effüzyon ve yaş kriterleri üzerinden değerlendirilmekte olup KBY hastalarında BUN değerleri yüksek olmasından dolayı yanlı olmamak amacıyla kriterlerden BUN>25 kriteri çıkarılarak her iki grubun BISAP skoru 4 kriter üzerinden hesaplandı. Bu nedenle her iki grupta da alınabilecek maksimum BISAP skoru 4 olmaktadır. Ayrıca kontrastlı BT çekilmiş olan hastalarda modifiye Balthazar Şiddet indeksi aşağıdaki tablo baz alınarak değerlendirildi.

Tablo 11: Modifiye Balthazar şiddet indeksi (56)

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

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

Hasta grubundaki KBY tanılı hastaların KBY etiyojisi HT, DM, glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, obstruktif üropati, diğerleri (nedeni belli) ve idiyopatik olarak sınıflandırılarak kaydedildi. Diyaliz alan hastalardan sadece HD'e giren hastalarda AP gelişmiş. Hastanemizde 30 periton diyaliz hastası rutin takip edilmektedir, fakat hasta grubumuzda periton diyaliz hastası olmamıştır.

3.1. Laboratuvar Ölçümleri

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. (Wakinohama-Kaigandori Chuo-ku, Japan) . WBC referans aralığı 4-10 $10^9/L$ 'dir.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-22 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.

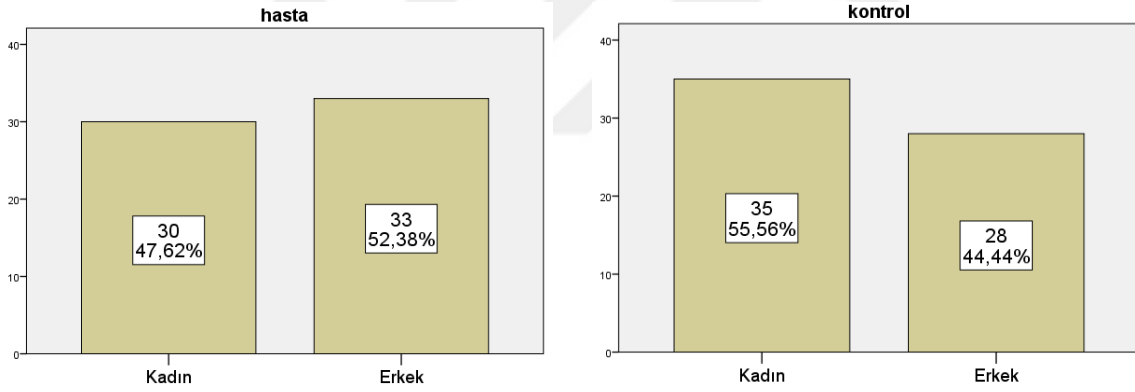


4. BULGULAR

Çalışmamız; toplam 63 hasta (30 kadın-33 erkek) ile 63 kontrol (35 kadın- 28 erkek) grubu üzerinde yapıldı (Tablo 12). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

	Hasta	Kontrol	P
Kadın	30	35	,373
Erkek	33	28	



Şekil 5: Cinsiyetin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $69,86\pm 13,25$, kontrol grubunun ise $57,14\pm 18,162$ olarak değişiklik göstermektedir. Parametreler yaş, laboratuvar sonuçları ve yatış süresi olup genel ortalamaları verilmiştir. Laboratuvar tetkikleri olarak CRP, WBC, PCT, Ca, ALT, amilaz, lipaz görülmüştür. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bütün kişilerin yaş ortalaması $63,50\pm 17,07$ 'dir. Başvuru 3.gününde ortalama CRP değeri $11,66\pm 9,24$ (mg/dL), başvuru 5. gününde ortalama CRP değeri $9,26\pm 8,22$ (mg/dL), başvuru 1.gününde WBC genel ortalaması $13,03\pm 6,30$ ($10^9/L$), başvuru 3.gününde WBC genel ortalaması $10,22\pm 5,89$ ($10^9/L$),

PCT genel ortalaması $9,35 \pm 28,13$ (ng/mL), başvuru 1.gününde ALT düzeyi genel ortalaması $159,85 \pm 189,61$ (U/L), Ca değeri genel ortalaması $8,862 \pm 0,89$ (mg/dl), hastanede yatış süresinin ortalaması $16,37 \pm 55,58$ (gün), amilaz değeri genel ortalaması $1086,64 \pm 979,42$ (U/L), lipaz değeri ortalaması $3493,86 \pm 10995,43$ (U/L) olarak saptanmıştır. Elde edilen Ortalamalar Tablo 13’de sunulmuştur.

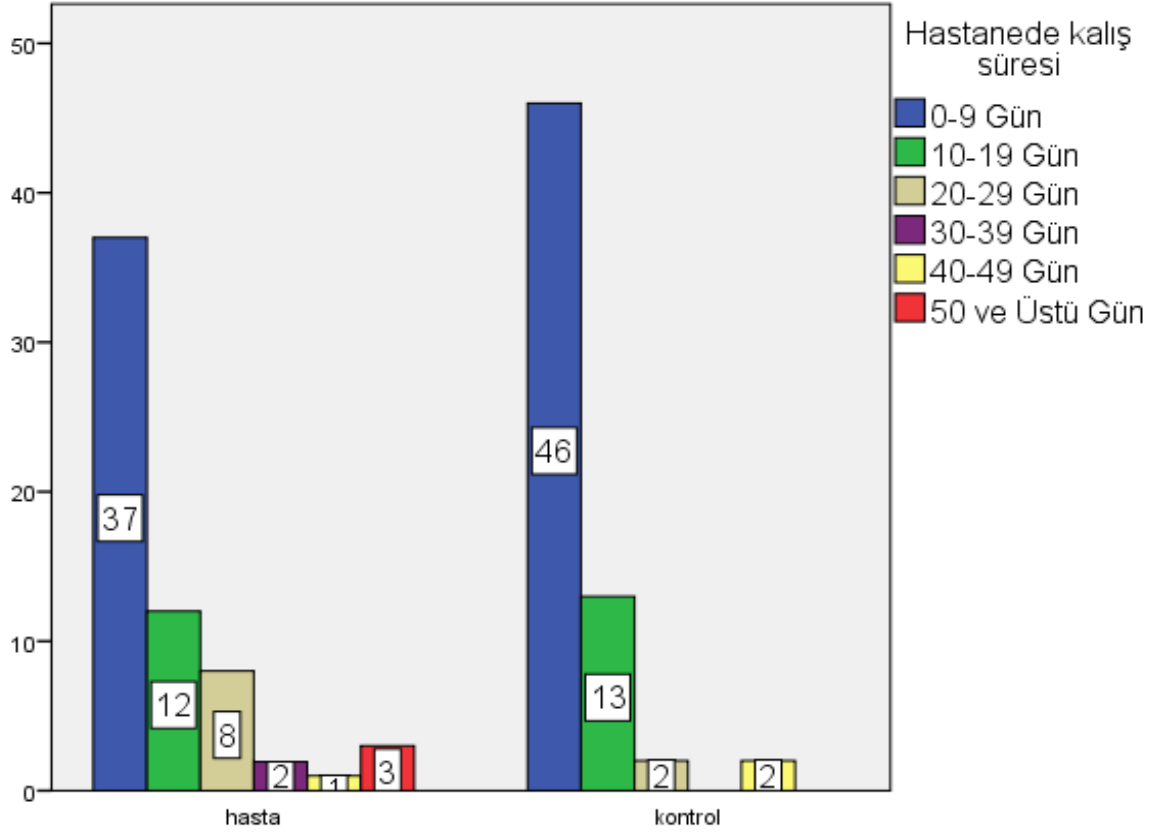
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubunu Oluşturan Tüm Bireylerde Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapmaları

	Minimum	Maksimum	Ort±StD
Yaş (yıl)	18	91	$63,50 \pm 17,07$
CRP 3. Gün (mg/dL)	,0	32,3	$11,66 \pm 9,24$
CRP 5. gün (mg/dL)	,0	46,0	$9,26 \pm 8,22$
WBC 1. Gün ($10^9/L$)	4	38	$13,03 \pm 6,30$
WBC 3. Gün ($10^9/L$)	1	44	$10,22 \pm 5,89$
PCT (ng/mL)	0	180	$9,35 \pm 28,13$
ALT 1. Gün (U/L)	6	1085	$159,85 \pm 189,61$
Ca (mg/dl)	5,8	11,1	$8,862 \pm 0,89$
Yatış süresi (gün)	1,00	621,00	$16,37 \pm 55,58$
Amilaz (U/L)	32	6284	$1086,64 \pm 979,42$
Lipaz (U/L)	17	12000	$3493,86 \pm 10995,43$

CRP: C-reaktif protein, WBC: White Blood Cells (Lökosit sayısı), PCT: Prokalsitonin, ALT: Alanin amino-transferaz, Ca: Kalsiyum

Tablo 13 deki parametrelerin gruplar arasındaki farklılığı t test ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda yaş, prokalsitonin, başvuru 1. gününde ALT düzeyi ve hastanede yatış süresinin gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturduğu gözlenmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $69,86 \pm 13,25$ iken kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $57,14 \pm 18,16$ dir ve aralarındaki fark anlamlıdır ($p=0,01$). ALT 1. gün değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Hasta grubunun hastanede yatış süresi ortalama $23,41$ (gün) olarak tespit edilmişken kontrol grubunda ortalama $9,3$ (gün)dür ve aralarındaki farkın

istatistiksel anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,03$). Şekil 6’da hastanede yatış sürelerine göre grupların dağılımı sunulmuştur.



Şekil 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Hastanede Yatış Sürelerine Göre Dağılımı

Tablo 14: Parametrelerin Gruplar Arasındaki İlişkisi

	Grup	n	Ortalama	p
Yaş (yıl)	hasta	63	69,86±13,25	0,01*
	kontrol	63	57,14±18,16	
CRP 3.gün	hasta	60	10,77±9,28	0,81
	kontrol	63	12,51±9,20	
CRP 5.gün	hasta	60	9,61±9,07	0,39
	kontrol	63	8,93±7,39	
ALT 1.gün	hasta	63	110,73±164,67	0,04*
	kontrol	63	208,97±201,18	
Yatış süresi (gün)	hasta	63	23,41±77,91	0,03*
	kontrol	63	9,33±7,62	
Amilaz	hasta	63	1007,24±1114,83	0,36
	kontrol	63	1166,05±823,62	
Lipaz	hasta	59	3960,44±15550,88	0,65
	kontrol	63	3056,90±3052,87	
Kalsiyum	hasta	63	8,724±0,87	0,08
	kontrol	63	9,00±0,89	
WBC 1.gün	hasta	63	12,11±6,41	0,10
	kontrol	63	13,95±6,09	
WBC 3.gün	hasta	61	10,26±7,16	0,93
	kontrol	63	10,18±4,36	
PCT	hasta	19	19,92±41,33	0,001*
	kontrol	26	1,63±4,02	

CRP: C-reaktif protein, WBC: White Blood Cells (Lökosit sayısı), PCT: Prokalsitonin,

ALT: Alanin amino-transferaz, Ca: Kalsiyum

*İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerleri göstermektedir.

Hasta grubundan 15 kişide, kontrol grubundan 28 kişide kontrastlı BT çekilebilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun pankreatik inflamasyon ve pankreatik nekroz parametrelerinin alt kategorilerine göre dağılımı ve iki grup arasındaki karşılaştırmalar verilmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubunda 3'er bireyde BT'de pankreas görünümü normal olarak değerlendirilmiştir. Peripankreatik yağda inflamatuvar değişiklikler ile intrinsik pankreatik değişiklikler hem hasta hem de kontrol grubunda 7'şer hastada izlenmiştir. Pankreatik sıvı koleksiyonu ya da peripankreatik yağ nekrozu ise hasta grubundan 5 kişide, kontrol grubundan 18 kişide tespit edilmiştir. %30'dan büyük oranda pankreatik nekroz kontrol grubunda 1 kişide görülmüş olup hasta grubunda görülmemiştir.. %30'dan küçük oranda pankreatik nekroz kontrol grubunda 3

kişide görülmüş olup hasta grubunda görülmemiştir. Pankreatik nekroz hasta grubundan 14 kişide, kontrol grubundan 24 kişide yoktur. Pankreatik inflamasyon ve pankreatik nekrozun hasta ve kontrol grubunda sıklıkları karşılaştırılmış ve herhangi bir istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (p=0,151 ve p=0,392).

Tablo 15: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi Parametrelerinden Pİ ve PN'un Gruplar Arasındaki Dağılımı

Pankreatik inflamasyon	Hasta	Kontrol	P
Normal pankreas	3	3	,151
Peripankreatik yağda inflamatuvar değişiklikler ile intrinsik pankreatik değişiklikler	7	7	
Pankreatik sıvı koleksiyonu yada peripankreatik yağ nekrozu	5	18	

Pİ: Pankreatik İnflamasyon

Pankreatik nekroz	Hasta	Kontrol	P
Yok	14	24	,392
<%30	0	3	
>%30	1	1	

PN: Pankreatik Nekroz

Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi parametrelerinden olan ekstrapankreatik komplikasyonlar (EPK); plevral sıvı, asit, vasküler komplikasyonlar, parankimal komplikasyonlar, GIS etkilenmesi bulgularından herhangi birinin varlığı şeklinde belirtilmiştir. EPK, hasta grubundan 3, kontrol grubundan 12 kişide tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki ki kare analizi sonucunda istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05). EPK'nın gruplararasıdaki dağılımı tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi Parametrelerinden EPK'nın Gruplar Arasındaki Dağılımı

	EPK	VAR	YOK	P
Hasta		12	3	,134
Kontrol		16	12	

EPK: Ekstra Pankreatik Komplikasyon

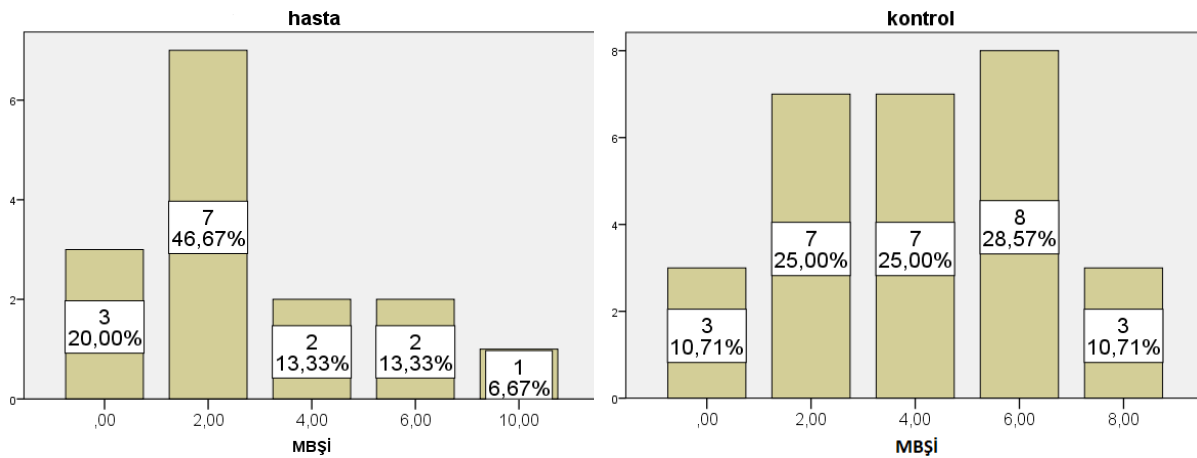
Modifiye Balthazar Şiddet İndeksine (MBŞİ) göre; hastaların %66,7'sinde hafif şiddette (0-2 puan), %26,6'sında orta şiddette (4-6 puan) ve %6,72'sinde ise şiddetli (7-10 puan) AP varlığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda % 35,7 hafif şiddette (0-2 puan), %53,6 orta şiddette (4-6 puan), %10,7 ise şiddetli (7-10 puan) AP varlığı tespit edilmiştir. Modifiye Balthazar Şiddet İndeksinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri arasında farklılık tespit edilmemiştir. (p=0,214) MBŞİ'nin gruplar arasındaki dağılımı tablo 17'de ve şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Modifiye Baltazar Şiddet İndeksinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

		MBŞİ						P
		,00	2,00	4,00	6,00	8,00	10,00	
Hasta	n	3	7	2	2	0	1	,214
	%	20,0	46,7	13,3	13,3	0,0	6,7	
Kontrol	n	3	7	7	8	3	0	
	%	10,7	25,0	25,0	28,6	10,7	0,0	

MBŞİ: Modifiye Balthazar Şiddet İndeksi

Hafif AP: 0-2 puan ,Orta AP: 4-6 puan, Şiddetli AP:7-10 puan



Şekil 7: Modifiye Baltazar Şiddet İndeksinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

Pankreatit etiolojisinin değerlendirilmesinde ise hasta grubunda pankreatit etiolojisinde 48 (%76,2) hastada biliyer, 2 (%3,2) hastada post-ERCP, 1 (%1,6) hastada enfeksiyon, 2 (%3,2) hastada ilaçlar, 4 (%6,3) hastada malignite, 4 (%6,3) hastada idiyopatik ve 2 (%3,2) hastada ise diğer nedenlerin rol oynadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 51 (%81) hastada biliyer, 3 (%4,8) hastada alkol, 2 (%3,2) hastada ERCP, 2 (%3,2) hastada ilaçlar, 3 (%4,8) hastada hipertrigliseridemi, 1 (%1,6) hastada malignite ve 1 (%1,6) hastada idiyopatik faktörlerin rol oynadığı belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında biliyer ve nonbiliyer etiyojisi açısından farkın anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,51). Pankreatit etiolojisinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı tablo 18’de gösterilmiştir. Grupların biliyer ve nonbiliyer etiyojilere göre dağılımı tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 18: Pankreatit Etiyojisinin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı

Pankreatit etiyojisi	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
Biliyer	48	76,2	51	81
Alkol	0	0	3	4,8
ERCP	2	3,2	2	3,2
Enfeksiyon	1	1,6	0	0
İlaç - Toksin	2	3,2	2	3,2
Hiperlipidemi	0	0	3	4,8
Malignite	4	6,3	1	1,6
İdiyopatik	4	6,3	1	1,6
Diğer	2	3,2	0	0

Tablo 19: Grupların Biliyer ve Nonbiliyer Pankreatit Etiyojilere Göre Dağılımı

Pankreatit etiyojisi	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Biliyer	48	76,2	51	81	,51
Nonbiliyer	15	23,8	12	19	

Hasta grubunda 53 (%84,1) kişide atak sayısı 1, 4 (%6,3) kişide atak sayısı 2, 4 (%6,3) kişide atak sayısı 3 ve 2 (%3,2) kişide atak sayısı 4 iken atak sayısının 5 olduğu hiç kimse yoktur. Kontrol grubunu oluşturan grupta ise 50 (%79,4) kişide atak sayısının 1, 8 (%12,7) kişide atak sayısı 2, 4 (%6,3) kişide atak sayısı 3 ve sadece 1 (%1,6) kişide ise atak sayısının 5 olduğu belirlenmiştir. Atak sayısının 4 olduğu hiç kimse yoktur.

Hasta grubunda 24 (%38,1) kişide DM var iken, 39 (%61,9) kişide DM yoktur. Kontrol grubunda ise 20 (%31,7) kişide DM var iken 43 (%68,3) kişide olmadığı tespit edildi.

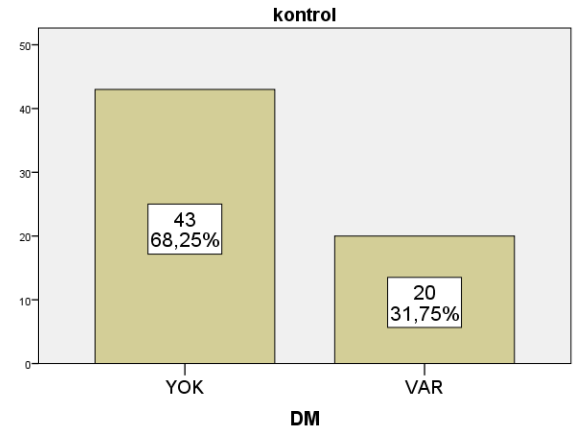
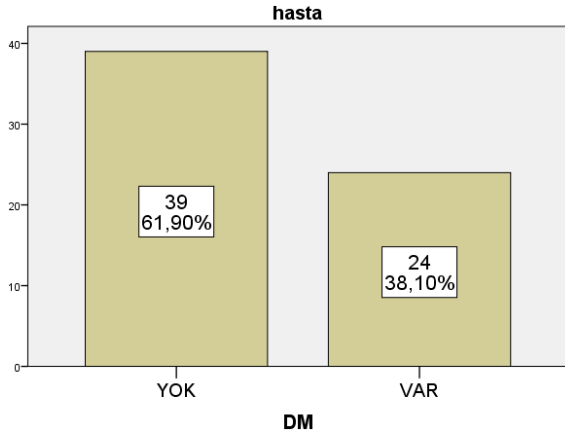
Hasta grubunda 9 (%15,7) kişide hipertrigliseridemi varlığı, 54 (%84,3) kişide hipertrigliserideminin olmadığı tespit edilmişken kontrol grubunda 11 (%17,5) kişide hipertrigliseridemi olduğu, 52 (%82,5) kişide ise hipertrigliseridemi olmadığı belirlenmiştir.

Yapılan pearson korelasyon testine göre ise gruplar arasında atak sayısı, DM ve hipertrigliseridemi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Tablo20’de atak sayısı, DM ve hipertrigliserideminin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı verilmiştir. Şekil 8’de DM varlığının gruplara göre dağılımı, Şekil 9’da atak sayısının gruplara göre dağılımı, Şekil 10’da hipertrigliseridemi varlığının gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

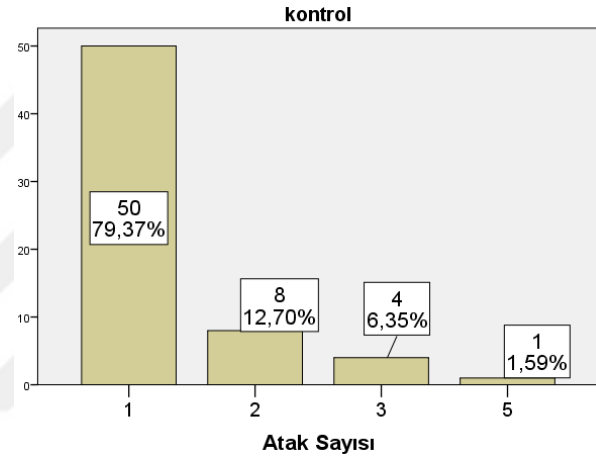
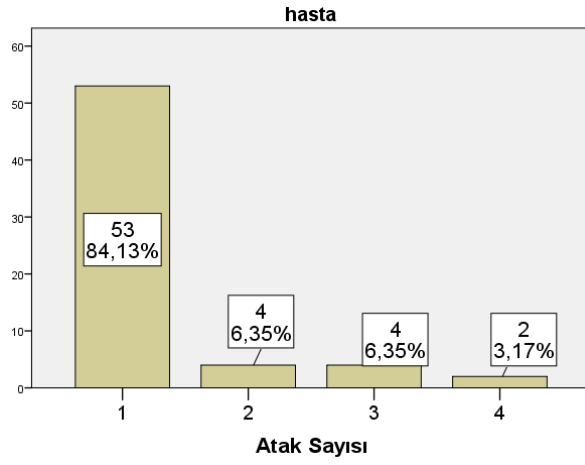
Tablo 20:Atak sayısı, DM ve Hipertrigliserideminin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı

		Hasta		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Atak sayısı	1	53	84,1	50	79,4	,352
	2	4	6,3	8	12,7	
	3	4	6,3	4	6,3	
	4	2	3,2	0	0	
	5	0	0	1	1,6	
DM	YOK	39	61,9	43	68,3	,455
	VAR	24	38,1	20	31,7	
Hipertrigliseridemi	YOK	54	85,4	52	82,5	,40
	VAR	9	15,7	11	17,5	

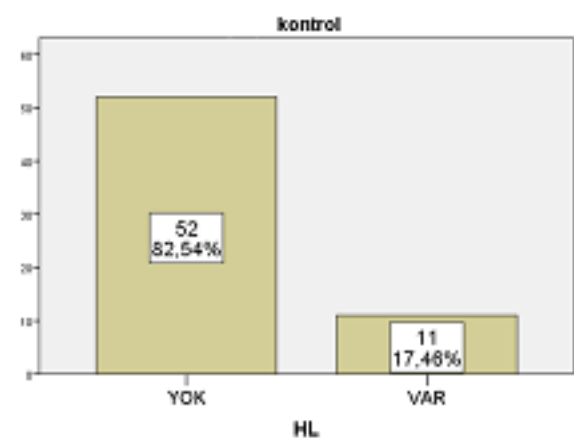
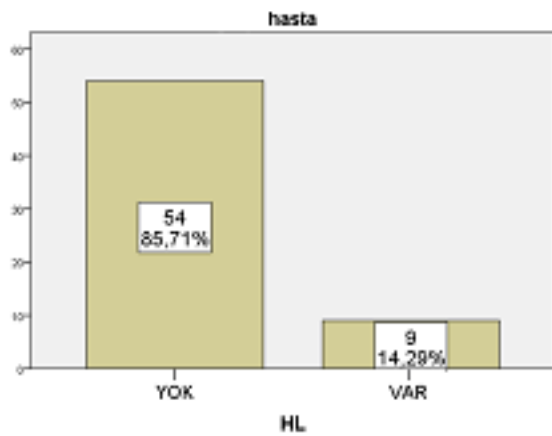
DM: Diyabetes Mellitus



Şekil 8: DM Varlığının Gruplara Göre Dağılımı

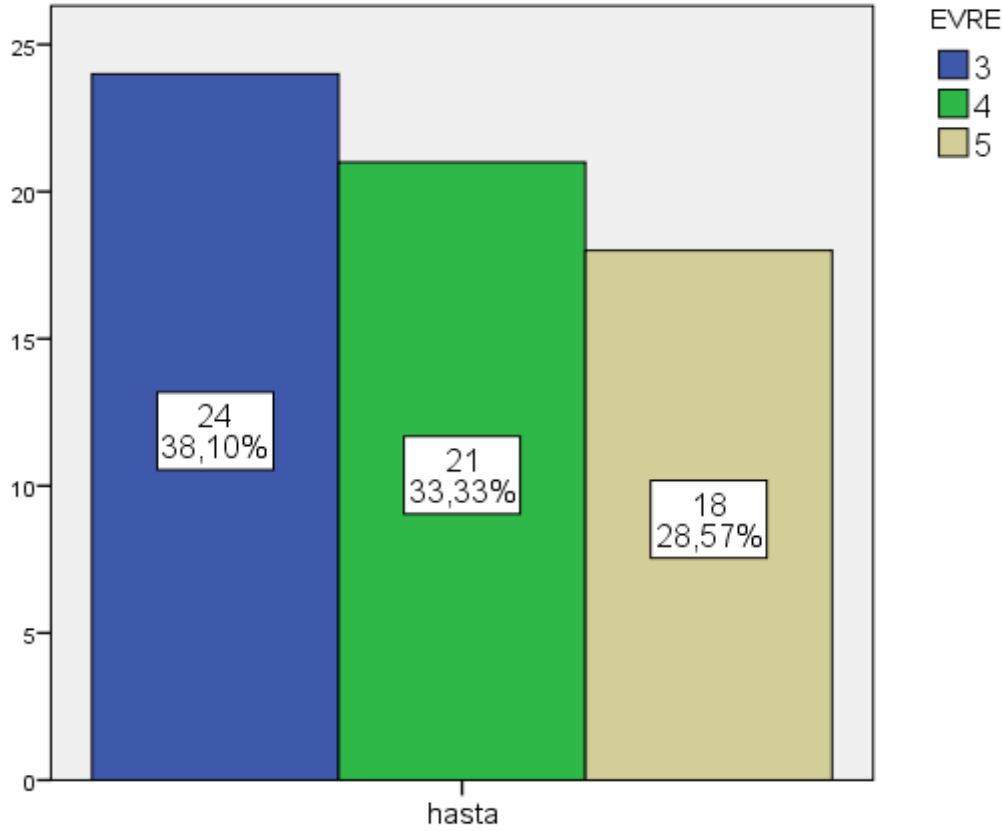


Şekil 9: Atak Sayısının Gruplara Göre Dağılımı



Şekil 10: Hiperlipidemi(HL)Varlığının GruplaraGöre Dağılımı

Çalışmada hasta grubuna KBY evre 3-4-5 olanlar alındı, evre1-2-3 olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu doğrultuda KBY olan AP'li hastaların 24'ü (%38,1) evre 3, 21'i (%33,3) evre 4, 18'i (%28,6) ise evre 5 ti.



Şekil 11: Hastaların Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

KBY etiyojisinin değerlendirilmesinde ise 27 (%42,8) hastada HT, 12 (%19,0) hastada DM, 3 (%4,8) hastada GN, 2 (%3,2) hastada polikistik böbrek, 6 (%9,5) hastada obstruktif üropati, 10 (%15,9) hastada nedeni belli diğer sebeplerin ve 3 (%4,8) hastada ise idiyopatik faktörlerin rol oynadığı tespit edildi. Tablo 21'de KBY etiyojisinde rol oynayan faktörlerin sayıları ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 21. KBY Etiyojisinde Rol Oynayan Faktörlerin Sayıları ve Yüzdeleri

KBY etiyojisi	Sayı	Yüzde
HT	27	42,8
DM	12	19,1
GN	3	4,76
Polikistik böbrek hastalığı	2	3,1
Obstruktif üropati	6	9,52
Diğerleri (nedeni belli)	10	15,87
İdiopatik	3	4,76

Hasta grubunda KBY'den dolayı BUN değerleri yüksek olduğu için ve kontrol grubuna ABY olan hastalar alınmadığı için hem hasta hem kontrol grubunun BISAP skor kriterlerinden BUN>25 mg/dL kriteri dışlanarak BISAP skoru hesaplanmıştır. Hasta grubunda BISAP skoru 0 olan 6 hasta vardı, 21 hastanın BISAP skoru 1, 26 hastanın BISAP skoru 2, 7 hastanın BISAP skoru 3, 7 hastanın BISAP skoru 4 idi. BISAP skoru 5 olan hastamız BUN dışlandığı için yoktu. Kontrol grubunda 12 hastanın BISAP skoru 0, 26 hastanın BISAP skoru 1, 17 hastanın BISAP skoru 2, 7 hastanın BISAP skoru 3, 1 hastanın BISAP skoru 4 olarak görülmüştür. Hasta grubunun BISAP skorlarının genel olarak kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun BISAP skor ortalaması $1,75\pm1,07$ olarak saptanırken kontrol grubunun ise $1,35\pm0,97$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun BISAP skoru karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0.032$). Grupların BISAP skorlarının çarpaz tablosu, tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Grupların BISAP Skorlarının Çarpaz Tablosu

	hasta	kontrol	p
BISAP 48	0	6	12
	1	21	26
	2	26	17
	3	3	7
	4	7	1
	5	0	0
	Ortalama	$1,75\pm1,07$	$1,35\pm0,97$

Hasta grubundaki 63 hastanın 46 (%73)'sı HD hastasıdır. HD hastalarının 16 tanesinin diyaliz süresine ulaşılabilir. Ortalama diyaliz süresi $6,63\pm9,52$ (yıl) olarak tespit edilmiştir. Hastanemizde 30 periton diyaliz hastası rutin takip edilmektedir, fakat hasta grubumuzda periton diyaliz hastası olmamıştır. Hemodiyaliz süresine Ait Tanımlayıcı Tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 23: Hemodiyaliz Süresine Ait Tanımlayıcı Tablo

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama
Hemodiyaliz süresi	16	1	30	$6,63\pm9,52$

Hasta grubunda 11 hastada yoğun bakım yatışının olduğu, 52 hastada olmadığı; kontrol grubunda ise 2 hastada yoğun bakım yatışının olduğu, 61 hastada olmadığı tespit edilmiştir. Ki kare testi analiz sonucuna göre gruplar arasında KBY'liği olan AP'lerde yoğun bakımda yatış arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,008). Yoğun bakım yatışının olup olmamasına göre yapılan analiz tablo 25'de verilmiştir.

Tablo 24: Grupların Yoğun Bakımda Yatış Durumları

	Yoğun Bakım Yatışı		p
	Var	Yok	
Hasta	11	52	0,008
Kontrol	2	61	

Hastalık sonlanma durumları değerlendirildiğinde; hasta grubunda yoğun bakıma yatışı olan 11 hasta exitus ile sonlanmıştır, kalan 52 hasta servislerden taburcu olmuştur, kontrol grubunda ise yoğun bakım yatışı olan 2 hasta exitus olmuştur, 61 hasta ise servislerden taburcu olmuştur. Yoğun bakımda exitus olan hastaların ölüm nedeni çoklu organ yetmezliği (ÇOY) olarak belirlenmiştir. Ki kare analiz sonucuna göre mortalite açısından KBY'li AP'lerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,008). KBY olan AP'lerde mortalite yaklaşık %17,5, KBY olmayan AP'lerde yaklaşık %3,3 dir. Grupların hastalık sonlanma (yaşayan/exitus) durumları tablo 26'de belirtilmiştir.

Tablo 25: Grupların Hastalık Sonlanma Durumları

	Exitus	Yaşayan	P
	Hasta	11	
Kontrol	2	61	

Tablo 26: Çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilen parametreler

Parametreler		Hasta	Kontrol	p
Hastalık sonlanma durumu	Exitus	11	52	0,008
	Yaşayan	2	61	
Yoğun bakım yatışı	Var	11	52	0,008
	Yok	2	61	
ALT 1. Gün (U/L)		110,73±164,67	208,97±201,18	0,04
Yaş (yıl)		69,86±13,25	57,14±18,16	0,01
Yatış Süresi (gün)		23,41±77,91	9,33±7,62	0,03
PCT (ng/mL)		19,92±41,33	1,63±4,02	0,001
BISAP 48		1,75±1,07	1,35±0,97	0,032

PCT: prokalsitonin, ALT: Alanin amino-transferaz,

TARTIŞMA-SONUÇ

Akut pankreatit; enzimatik bir dizi reaksiyonlar sonucunda pankreasın iltihabi nekrozu sonucu oluşan hafif inflamasyondan başlayarak, hayatı ileri derecede tehdit etme noktasına kadar uzanan sistemik bir hastalıktır. AP sadece pankreası çok hafif bir şekilde etkileyebileceği gibi çoklu organ yetmezliğine neden olarak ölümlerle sonuçlanabilmektedir (102).Yapılan çalışmalarda AP'ye sebep olan faktörler arasında çeşitli metabolik sebeplerden dolayı kullanılan ilaçlar, üremi, hiperkalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gösterilmekte ve AP'nin bu durumlarda KBY ile birlikte görülebileceği ifade edilmektedir (103). Şiddetli AP'lerde tek başına KBY prevalansı %5-20 arasında bulunurken, solunum yetmezliği, sepsis ve plevral efüzyon gibi diğer komplikasyonlarla birlikte olduğunda, prevalansın %14-28 arasında olduğu bildirilmiştir (104,105).

Çalışmamız; toplam 63 hasta (KBY evre 3 -4-5, 30 kadın-33 erkek) ile 63 kontrol (35 kadın- 28 erkek) grubu üzerinde yapıldı. Bu doğrultuda KBY olan AP'li hastaların 24'ü evre 3 (%38,1), 21'i (%33,3) evre 4, 18'i (%28,6) ise evre 5 de bulunmaktaydı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 69,86±13.25, kontrol grubunun ise 57,14±18,162 olarak değişiklik göstermekteydi. Bu durumda ileri yaşın KBY'li AP için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Kronik HD Hastalarında Artmış AP Riski: 4 Yıllık Bir Takip Çalışması ile araştıran Wen Hou ve ark. (2013)'da yaşın AP için önemli bir risk faktörü olduğunu özellikle KBY'li AP'li hastalarda yaş ilerledikçe hastalığın görülme prevalansının artış gösterdiğini ifade etmişlerdir (106). Ayazlı (2009) ise çalışma grubunu oluşturan hastaların yaş ortalamasının 59 olduğunu ve yaş ilerledikçe AP riskinin artabileceğini ifade etmiştir (65). Yaşlı nüfus artmaya devam ettikçe, bu grupta AP'li hastaların sayısının çarpıcı biçimde artması beklenmektedir. Literatürdeki çalışmalarda, yaşlılarda pankreatitle ilgili deneyimler gözden geçirilmiş ve genç yaş gruplarına kıyasla mortalitenin arttığına dikkat çekmişlerdir (105-07). Ancak literatürde bizim çalışmamızdan farklı olarak yaşın AP ve KBY için risk faktörü olmadığını ifade eden sonuçlar da bulunmaktadır (108,109). Bu farklılığın sebeplerinin seçilen örneklem gruplarındaki hastalık evresi ve şiddeti ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yüksek serum pankreas enzimleri (amilaz ve lipaz), AP teşhisinin ana belirteçleridir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, kolesistokinin, serum gastrik inhibitör peptidi ve glukagonlar gibi gastrointestinal hormonların konsantrasyonu böbrek yetmezliği derecesine göre önemli ölçüde artar (110). Çalışmamızda incelenen laboratuvar parametreleri; ALT 1.gün, Amilaz, Lipaz, CRP 3.ve 5.gün, Ca ve PCT değerlerinden ALT 1.gün değerleri kontrol

grubunda yüksek bulunmuştur. AP'de organ yetmezliğinin önemi ve prognostik belirteç sistemlerini karşılaştıran Düzençi (2013); laboratuvar verilerinden ALT, AST, CRP 0.gün ve 2.gün değerlerinin KBY, DM, karaciğer yetmezliği gibi komorbid hastalığı olanlarda artış gösterdiğini ve AP'nin daha şiddetli olduğunu ifade etmiş, ancak bu hastaların hastanede yatış süreleri arasında bir fark olmadığını belirtmiştir (111). Xia ve ark. (2012) ise; 60 şiddetli pankreatit hastasını rastgele erken sürekli yüksek hacimli hemofiltrasyon (HF) yapılan ve yapılmayanlar olarak 2 gruba ayırmışlar ve hemofiltrasyon sonrası AST, ALT, üre, kreatinin, total bilirubin ve APACHEII skor değerleri karşılaştırılmış ve yapılmayan grupta tüm değerler çok da yüksek seyretmiş ve bu HF'nin ŞAP'ta önemli terapilerden biri olabileceğini bildirmişlerdir (112). Turgut (2017); KBY olan ve olmayan bireylerde tiroid fonksiyon testleri ile santral kan basıncı ve arteriyel sertleşme parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirirken; AST, ALT, Ca, kreatinin ve üre değerlerini incelemiş ve KBY olmayanlarda bu parametreleri yüksek saptamış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamış (113).Bizim çalışmamızda bu parametrelerden sadece ALT değeri KBY olmayan AP'lerde yüksek saptanmıştır. AP tanısının olması, AP etiyojisi, şiddetlerinin ve ek komorbitedelerin farklılığı, KBY tanılı hastalarda, AP tanısı olmadan önceki karaciğer rezervleri ve karaciğer fonksiyon testleri ile ilgili bilgilerimizin tam olmaması, KBY olan hastalarda AP olmadan da amilaz ve lipaz değerlerinin yükselebilmesi, AST ve ALT değerleri normalden düşük olabilmesi, AP etyolojisine göre AST ve ALT değerlerinin değişmesi, retrospektif olan çalışmamızda serum örneklerinin bekletilmiş olabileceği diğer çalışmalarla farklılıkları ortaya çıkardığını düşünüyoruz. KBY hastalarında GİS ile ilgili herhangi bir klavuz olmaması ve pankreatit görülme insidansının az olması bu konuda yorum yapabilmemizi kısıtlamıştır.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri KBY hastalarında hospitalizasyon sürecinde görülen anlamlı farklılıktır. Hasta grubundaki AP'li hastalarda KBY varlığı, kontrol altına alınmayan DM, KBY'ye bağlı ek kardiyak komorbiditeler, katater enfeksiyonları varlığı ve rutin diyaliz programı aksaklıkları hastaların hastanede kalış sürelerinin uzamasındaki en önemli faktörlerdir. KBY olmayan normal seyirli AP'lerde acil birimine yatıştan birkaç gün sonra servis yatışı olmadan taburcu olabildikleri belirtilmiştir (114). Komorbid hastalığı olan yaşlı AP hastalarının çoğunluğunun uzun hastane yatış döneminden geçtiği görülmüştür (115). Kronik diyaliz programında olan hastalarda AP'nin sıklığının ve ciddiyetinin araştırıldığı bir çalışmada AP'nin PD grubunda daha şiddetli seyrettiği ve PD'li hastaların tamamının HD'li hastaların ise %67'nin hastane yatışlarının olduğunu ifade etmişlerdir (8). Ayrıca aynı çalışmada hastaların %10,8'de nekrotizan pankreatit varlığı tespit edilmiştir (8).

Yapılan çalışmalarda alkol tüketiminin AP vakalarının %80'ni oluştururken %10'nu ise idiyoatik nedenler ve kalan vakaların sebebinin bilinmediği ifade edilmektedir (88,98,107). Yapılan bir çalışmada hastaların KBY olmayan AP'li hastaların %73,8'inde taşa bağı, %21,5'inde idiyoatik ve %4,5'inde ise diğr nedenler (trigiserid yüksekliği, ampulla vater divertikülü, sklerozan kolanjit, fasiola hepatika, otoimmün pankreatit, kronik pankreatit)'e bağı AP geliştiiği ifade edilmiştir (106). Lankisch ve ark. (2008); KBY olmayan AP için alkol, biliyer sebepler ve diğr etiyojik faktörlerin %79 oranında AP için risk faktörü olduğunu % 37 oranında ise idiyoatik sebeplerin AP'de rol oynadığı bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda KBY'li AP'li 48 (%76,2) hastada biliyer, 4 (%6,3) hastada malignite, 4 (%6,3) hastada idiyoatik, 2 (%3,2) hastada post-ERCP, 2 (%3,2) hastada ilaçlar, 2 (%3,2) hastada ise diğr nedenlerin, 1 (%1,6) hastada enfeksiyon rol oynadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 51 (%81) hastada biliyer, 3 (%4,8) hastada alkol, 3 (%4,8) hastada hipertrigliseridemi, 2 (%3,2) hastada ERCP, 2 (%3,2) hastada ilaçlar, 1 (%1,6) hastada malignite ve 1 (%1,6) hastada idiyoatik faktörlerin rol oynadığı belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında biliyer ve nonbiliyer etiyojisi açısından farkın anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Karaçi'deki Tek Böbrek Merkezindeki (PGTi) Kronik Böbrek Hastalığı Hastalarında AP'nin Klinik Seyrini araştıran Nasir ve Ahamd (2012); 25 diyaliz öncesi, 18 SDBY olan AP'li hastalar üzerinde çalışmalarını yapmışlardır. Çalışmalarının sonucunda AP etiyojisinde % 16,3 safra kesesi taşlarının, % 67,4 oranında ise diğr idiyoatik faktörlerin rol oynadığını bildirmişlerdir (116).

Birkaç çalışmada, HD hastalarına kıyasla ya da genel popülasyonlarda, PD alan hastalarda daha yüksek AP insidansının olduğu belirtilmiştir (108,110). PD alan hastalar için, PD sırasındaki artmış karın basıncının ve fizyolojik olmayan bir kompozisyon çözeltisinin, AP'ye yol açan erken proteolitik enzimler aktivasyonuna katkıda bulunabileceği düşünölmüş; diğr taraftan, HD uygulanan hastalardan ikisine de maruz kalmadığı varsayılmıştır. Ancak hem üremi hem de hiperkalsemi HD sonrası düzeldiğinden, HD uygulanan hastaların hala AP risklerinin yüksek olup olmadığı tartışmalı bir konudur (117,118). Bizim çalışmamızda KBY'li grupta 63 AP'li hastanın 46'nın HD hastası olduğu tespit edilirken Lankisch ve ark. (2008) ise; çalışmalarındaki 55 AP'li hastanın 46'nın HD, 9'nun ise PD hastası olduğunu bildirmişlerdir (8). Hastanemizde halen takipli 30 PD hastası var, fakat hasta grubumuza PD hastası girmemiştir. KBY'lerde AP patofizyolojisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta sayısı olan örneklem grubuna ve exitus olan hastaların otopsi incelemeleri gibi daha ayrıntılı incelemelere ihtiyaç vardır.

BT şiddet indeksi parametrelerinden olan PN insidansı, nekrozun derecesinden etkilenmekte ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Ayrıca PN ve PI atmış morbidite ve mortalite oranları ile de ilişkilidir (119). Literatürde PI ve PN 'nin organ yetmezliği ile mortalitenin güçlü belirteçleri olduğu bildirilmektedir (120). Bizim çalışmamızda pankreatik inflamasyonun hasta ve kontrol grubunun %4,8'de normal olduğu, yine her iki grubun %11,1'de intrinsik pankreatik anormallikler olduğu geriye kalan hastalarda ise pankreatik sıvı birikimi yada pankreatik nekroz varlığı tespit edildi. Çalışmamızda KBY'li 14 kişide (%36,8) kontrol grubundaki 24 kişide (%63,5) PN bulgusunun olmadığı, ancak hastaların sadece 1'de PN'nin >%30 olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise PN 3 kişide <%30, 1 kişide ise >%30 olarak belirlenmiştir. PI ve PN karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubunda herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bunun sebebinin KBY olan AP hastalarının yalnızca 15 tanesine kontrastlı BT çekilebilmesi olduğunu düşünüyoruz. Yapılan bir çalışmada AP'li KBY hastalarının %16,3'de nekrotizan pankreatit görüldüğü ifade edilmiştir. Periton diyalizi ve hemodiyalizde AP: risk, klinik seyir, sonuç ve olası etiyolojisini irdeleyen Bruno (2000); KBY'ye ek olarak AP görülen 7 hastanın sadece 2'de nekrotizan pankreatit varlığını tespit etmişlerdir (121). Mofleh (2008)'de AP'de mortalitenin en önemli belirteçlerin başında PN ve infekte PN ve MOY geldiğini vurgulamıştır (122).

Akut pankreatit önemli morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Bu morbidite ve mortalitede belirleyici en önemli faktör akut pankreatitin lokal ve ekstrapankreatik komplikasyonlarıdır (123). Çalışmamızda Hasta grubundan 3 kişide EPK olduğu, 12 kişide EPK olmadığı, kontrol grubunda ise 16 kişide EPK tespit edilmiş, 12 kişide ise tespit edilmemiştir. Gruplar arasındaki ki kare analiz sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). AP'li hastalarda, hastalığın şiddetini belirlemede BT ve modifiye BT şiddet indekslerini karşılaştıran Kızıldağ ve ark. (2014); 50 KBY hastasının 8'de EPK varlığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada da EPK varlığı ile AP şiddeti arasında bir korelasyonun olmadığı ifade edilmiştir (124).

Literatürde Modifiye Balthazar(MB) şiddet indeksi arttıkça mortalite oranında artış göstermektedir. Mortalite oranı %0 olan hastada indeks 0-2 arasında iken indeksi 7-10 arasında olan hastalarda mortalite oranı %17 olarak kabul edilmektedir (123). Modifiye Balthazar Şiddet İndeksine (MBSİ) göre; hastaların %66,7'sinde hafif şiddette (0-2 puan), %26,6'sında orta şiddette (4-6 puan) ve %6,72'sinde ise şiddetli (7-10 puan) AP varlığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda % 35,7 hafif şiddette (0-2 puan), %53,6 orta şiddette (4-6 puan), % 10,7 ise şiddetli (7-10 puan) AP varlığı tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

tespit edilmemiştir. Kızıldağ ve ark. (2014); MB skorlamasına göre hastaların %30'nda hafif, %58'de orta %12'de ise şiddetli AP bulguları olduğunu (124)Mortele ve ark. (2006) ise; MB skorlaması düşük olan hastaların daha iyi bir prognoza sahip olduklarını ifade etmişlerdir (55). Yapılan çalışmalarda MBŞ indeksinin AP'nin lokal komplikasyonlarını göstermede en iyi yöntem olduğu ancak mortalite ve sistemik morbiditeyi ön görmek için yeterli olmadığı rapor edilmektedir (124).Bizim çalışmamızda MBŞİ yalnızca 15 KBY'li AP hastada hesaplanabildiğinden kontrol grubu ile sağlıklı bir karşılaştırmaya yapılamamış ve literatürle karşılaştırmamız çok anlamlı olmamıştır.

Yapılan bir çalışmada pankreatit oluşumu ile DM gibi metabolik faktörler arasında ilişki olduğu ifade etmişlerdir (106). DM, hiperlipidemi ve diğer metabolik faktörlerin atak sayısını arttırabileceğini düşünerek KBY olan ve olmayanları karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda atak sayısı, DM, hiperlipidemi ve kalsiyum gibi parametrelere bakıldığında KBY olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göremedik. Bunun sebebinin örneklem sayısının az olması ve tüm metabolik etkenlere bakılamaması olduğunu düşünüyoruz.

BISAP skorlama sisteminin sadece 5 parametreden (BUN> 25 mg/dl, bozulmuş mental durum, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), >60 yaş ve plevral effüzyon) oluşan basit bir skorlama sistemi olduğu iddia edilmiş olsa da içerdiği farklı bileşenlerin hesaplanması için en azından 10 parametrenin ölçümünü gerektirmektedir (125-127). Bizim çalışmamızda KBY hastalarında BUN değerleri yüksek olduğundan dolayı yanlı olmamak amacı ile kriterlerden BUN>25 kriteri çıkarılarak her iki grubun BISAP48 skoru 4 kriter üzerinden hesaplandı. Bu nedenle alınabilecek maksimum BISAP48 skoru 4 olmaktadır. BISAP skoru yüksek olan hasta sayısı KBY'li AP'lerde daha çok sayıda bulunmuştur. BISAP skoru karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Shiqi Wang ve ark. (2014) organ yetmezliği yaşayan 127 AP hastasını incelediği çalışmalarında hastaların 46'sında geçici, 81'inde kalıcı organ yetmezliği olduğunu ve kalıcı organ yetmezliği gelişen grup ile geçici organ yetmezliği gelişen iki grup arasında BISAP değerleri arasında anlamlı farklılık bulduklarını ifade etmişlerdir (128). Bir başka çalışmada ise şiddetli pankreatit ve hafif pankreatitli KBY olmayan hastalar karşılaştırılmış ve şiddetli pankreatitlerde BISAP skorlarının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (129).

KBY etiyojisinin değerlendirilmesinde ise 27 (%42,9) hastada HT'nun, 12 (%19,0) hastada DM'nin, 10 (%15,9) hastada nedeni belli diğer sebeplerin, 6 (%9,5) hastada obstruktif üropatinin, 3 (%4,8) hastada GN'in, 3 (%4,8) hastada idiyopatik faktörlerin,2 (%3,2) hastada

polikistik böbrek hastalığının, 3 (%4,8) hastada ise idiyopatik faktörlerin rol oynadığı tespit edildi. Üstüner (2014) ise çalışma grubunu oluşturan KBH ve KBY'li hastalarda en sık görülen etiyolojik faktörleri; 58 (%56.3)'inde diyabetik nefropati, 29 (%28.2)'inde hipertansif nefroskleroz, 3 (%2.9)'ünde polikistik böbrek hastalığı, 7 (%6.8)'sinde kronik glomerulonefrit, 1 (%1)'inde amiloidoz, 6 (%5.8) hastada kronik böbrek hastalığının diğer nedenlerinin mevcut olduğunu bildirmiştir (95). Bu farklılığın sebebinin bizim çalışmamızdaki KBY sayısının az olması, kontrol grubumuza girmeyen PD'li hastaların durumu hakkında bilgi olmaması, böbrek yetmezliği evrelerinin ve hastalık kontrollerinin farklı olması olduğunu düşünmekteyiz.

AP tanısı alan hastalarda kısa dönem prognozunu araştıran Sayraç (2012); yoğununda bakımda yatan hastaların böbrek değerlendirme parametrelerinin daha kötü seyir gösterdiğini ifade etmiştir (130). Bizim çalışmamızda da KBY olan AP ile sadece AP'li hastaların yoğun bakımda kalma süreleri arasında önemli farklılık olduğu ve KBY olan AP'li hastaların yoğun bakımda kalma sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda 11 kişinin yoğun bakım ünitesinde yatışı var iken 52 hastada olmadığı, kontrol grubunda ise 2 hastada yoğun bakım yatışının olduğu 61 hastada ise olmadığı tespit edilmiştir. Sayraç (2012); hastaların %47,2'sinde kötü prognoz kriterlerine (14 hasta yoğun bakım yatışı olması ve uzun süreli hastane yatışı nedeniyle) uyduğunu belirtmiştir. Sonuç olarak ise yoğun bakımda kalan AP'li hastalardan %6,2'sinin iyileşerek taburcu olduklarını, %3,5'nin ise ölümlerle sonuçlandığını ifade etmiştir. Başka bir çalışmada ise KBY olan AP'li hastaların %27,6 oranında yoğun bakım yatışlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir. (114). Bizim çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda ve kontrol grubunda en önemli ölüm nedeni ÇOY'dur. Hastalık sonlanma durumları incelendiğinde hasta grubunda yoğun bakımda yatış gerekliliği olan 11 hastanın tamamında exitus olduğu, kontrol grubunda ise yoğun bakım yatış ihtiyacı olan 2 hastanın exitus olduğu belirtilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak KBY'li AP'ler ile Exitus arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Çalışmamızda bu sonuçlardan yola çıkarak KBY hastalarında AP daha mortal seyretmiştir. KBY'li AP'lerde mortalite oranı yaklaşık olarak %17 dir. Bu mortal seyredişte KBY hastalarındaki ek komorbidite varlığı, KBY ve diyalize bağlı komplikasyonlar ve tam olarak netleştirmedığımız AP'yi tetikleyen diyalize yada böbrek fonksiyon kaybına bağlı patofizyolojik süreçlerin etkili olduğunu düşünüyoruz. Genel olarak AP'de mortalite %2-5 olarak görülmekte ve bu oran şiddetli formunda %20-30 olarak bildirilmektedir. Değişik serilerde AP sonrasında mortalite hızı % 6-23 olarak belirtilmektedir (131-134). Bizim çalışmamızdaki KBY'lilerdeki AP mortalite oranı şiddetli formalara çok daha yakındır.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan parametrelerimizden biri PCT değeridir. PCT ortalaması hasta grubunda $19,92 \pm 41,33$ olup kontrol grubunda $1,63 \pm 4,02$ dir (p:0,001).PCT, KBY olan AP hastalarında daha yüksek düzeylerde görülmektedir. PCT yarılanma süresi 25-30 saattir ve yıkım ve atılımının hangi organ ve dokuda olduğu konusunda bilgiler çelişkilidir. Literatürde bazı yayınlarda PCT düzeyinin böbrek fonksiyonlarından etkilenmediği ifade edilmekle birlikte, diğer yayınlarda üremik hastalarda bazal PCT değerinin 0,1 ng /ml değil 0,5 ng/ml olması gerektiği belirtilmektedir. Ciddi böbrek yetersizlikli hastalarda PCT eliminasyonun azalacağı, inflamasyona bağlı çeşitli metabolik ve immunolojik süreçler yolu ile periferik kan mononükleer hücrelerinden PCT sentez ve sekresyonun arttığı gösterilmiştir (135).

- Sonuç olarak; AP'nin seyir ve prognozunun belirlenmesi, uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Bunun için laboratuvar belirteçlerinden klinik bulgulara kadar birçok kriter pankreatitin seyrinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. KBY'li AP llerde mortalite oranı yaklaşık olarak %17'ye çıkmıştır ve buda KBY'lilerde AP'nin daha şiddetli geçtiğini ve komplikasyonların daha hızlı gelişebildiğini göstermektedir. Hasta grubumuzda PCT değeride kontrol grubumuzdan yüksek çıkmıştır. Mortalite ve akut faz belirteçlerinden olan PCT'nin yüksek olması nedeni ile KBY'li AP'lerde daha erken antibiyotik tedavisi başlanmalı ve kültürlerle yakın takibi yapılmalıdır. Çalışmamızda kullandığımız biyokimyasal parametrelere (ALT, CRP, PCT, Ca, WBC) ek olarak yoğun bakım ünitesine alınması ve hastanede kalış süresi gibi kriterler hastalığın ciddiyetine uygun olarak yapılmalı, ek komorbiditelerin tedavisi aksatılmamalı ve oluşabilecek sistemik sorunların önüne geçilmelidir. Bu tek merkez verileri, Türk popülasyonunda KBY olan AP'ler için ön bilgileri içermektedir. KBY'li AP hastalarda klinik ve patofizyolojik süreçlerin aydınlatılması için PD hastaları da dahil olmak üzere çok merkezli daha çok sayıda vaka ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. KBY'li AP hastalarındaki klinik ve patofizyolojik süreçler detaylı olarak incelenip araştırıldığında, bu hastalarda mortalite ve morbiditede önemli düşüşler sağlanarak sağ kalım artacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız 63 KBY olan AP'li hasta grubu ile 63 sadece AP'li kontrol grubu alınarak yapılmıştır.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $69,86 \pm 13,25$, kontrol grubunun ise $57,14 \pm 18,162$ dir ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.
- Gruplar arasında CRP 3. ve 5.gün, WBC1. ve 3.gün, kalsiyum, amilaz ve lipaz gibi parametrelerde herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi. ALT 1.gün değeri kontrol grubunda yüksek bulunmuştur.
- Hastanede yatış ve yoğun bakımda kalma süresinin hasta grubunda daha fazla olduğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubu ile hastanede yatış ve yoğun bakımda kalma arasında anlamlı ilişki tespit edildi.
- Hastalık sonlanma (exitus/yaşayan) durumu hasta grubunda 11 exitus 52 yaşayan ,kontrol grubunda 2 exitus, 61 yaşayan şeklindedir ve hasta grubu ile exitus olma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.
- PCT ortalaması hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubumuzda PCT değerinin ve mortalitenin yüksek olması nedeni ile KBY'li AP'lerde daha erken antibiyotik tedavisi başlanmalı ve kültürlerle yakın takibi yapılmalıdır.
- BISAP skorları hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur.
- Pankreatit etiyojisinin değerlendirilmesinde ise hasta grubunda pankreatit etiyojisinde 48 (%76,2) hastada biliyer, 2 (%3,2) hastada post-ERCP, 1 (%1,6) hastada enfeksiyon, 2 (%3,2) hastada ilaçlar, 4 (%6,3) hastada malignite, 4 (%6,3) hastada idiyopatik ve 2 (%3,2) hastada ise diğer nedenlerin rol oynadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 51 (%81) hastada biliyer, 3 (%4,8) hastada alkol, 2 (%3,2) hastada ERCP, 2 (%3,2) hastada ilaçlar, 3 (%4,8) hastada hipertrigliseridemi, 1 (%1,6) hastada malignite ve 1 (%1,6) hastada idiyopatik faktörlerin rol oynadığı belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında biliyer ve nonbiliyer etiyojisi açısından farkın anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir
- Atak sayısı, DM, MBŞİ, PN, PI ve EPK'nin gruplar arasındaki farkın anlamlılık göstermediği tespit edilmiştir.

- Çalışmada bütün hastalar KBY evre 3-4-5 di. Bu doğrultuda KBY olan akut pankreatitli hastaların 24'ü evre 3 (%38,1), 21'i (%33,3) evre 4, 18'i (%28,6) ise evre 5 de bulunmaktaydı.
- KBY etiolojisinin değerlendirilmesinde ise 27 (42,9) hastada HT'nin, 12 (%19,0) hastada DM'nin, 10 (%15,9) hastada nedeni belli diğer sebeplerin, 6 (%9,5) hastada obstruktif üropatinin, 3 (%4,8) hastada GN'nin, 3 (%4,8) hastada idiyopatik faktörlerin, 2 (%3,2) hastada ise polikistik böbrek hastalığının rol oynadığı tespit edildi.
- KBY hastalarında kontrastlı BT çok az sayıda hastaya çekilebildiğinden dolayı Modifiye Balthazar skorlama sistemi ile AP şiddeti sağlıklı bir şekilde kontrol grubu ile karşılaştırılmadı ve litertürle yapılan karşılaştırmalar çok efektif olmadı.
- Şiddetli AP'si olan KBY'li hastaların hastane yatışları yapılmalı gerekirse yoğun bakıma alınarak takip edilmeli, vital değerlerinin normal sınırlara ulaşması için uygun tedaviler uygulanmalıdır.
- Hastaların değerlendirilmesinde sadece BISAP gibi tek bir skorlama yöntemi değil Modifiye Baltazar Skorlama Sistemi, APACHE II gibi birkaç yöntem birlikte kullanılmalı.
- Yapılan literatür taramasında AP ile KBY arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışma olduğu; araştırmaların genellikle bizim çalışmamızda olduğu gibi hemodiyaliz hastaları üzerine yoğunlaştığı tespit edilmiştir.
- KBY eşlik eden AP'li hastaların klinik uygulamaları ile ilgili daha fazla randomize ve kohort çalışmaları yapılmalıdır.
- Yapılacak prospektif çalışmalarda başvuru ve erken takip laboratuvar bulgularında prediktif değerler saptanarak insidans ve prevelans değerleri çıkarılabilir.

ÖZET

AKKAŞ. N. (2019) Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda akut pankreatitin etyolojisi ve klinik seyri

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık tezi. /İzmir

Giriş: Akut pankreatit, ani başlayan karın ağrısı ve pankreatik enzimlerin kan ve idrarda yükselmesi ile karakterize akut enflamatuvar bir durumdur. Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır. Akut pankreatit, kronik böbrek yetmezliği olanlarda; kronik böbrek yetmezliği olmayanlara göre daha ağır seyretmektedir. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan akut pankreatitli hastalarımızın kronik böbrek yetmezliği olmayan akut pankreatitli hastalar ile etyoloji, klinik seyir, pankreatit şiddeti, komplikasyon ve mortalite açısından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. 2014-2017 tarihleri arasında başvuran, akut pankreatit tanımlı kronik böbrek yetmezliği olan 63 kişi hasta grubunu ve akut pankreatit tanımlı kronik böbrek yetmezliği olmayan 63 kişi kontrol grubunu oluşturmaktadır. Akut Böbrek yetmezliği olan kişiler kontrol grubuna dahil edilmemiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu; demografik bilgiler (yaş ve cinsiyet), CRP (3.-5.gün), WBC (1.-3.gün), PCT, Ca, ALT (1.gün), amilaz, lipaz, yatış süresi, modifiye Balthazar skorlama sistemi, BISAP48 skoru, yoğun bakım yatışı olup olmaması, akut pankreatit atak sayısı, Diyabet ve hipertriglisedemi varlığı, Akut pankreatit ve kronik böbrek yetmezliği etiyolojileri, hastalık sonlanım durumu ve mortalite araştırılarak değerlendirilmelerde bulunulmuştur. İstatistiksel analiz için SPSS-22 yazılım programı kullanılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması $69,86 \pm 13,252$ iken kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $57,14 \pm 18,16$ dir ($p=0,01$). ALT 1.gün değerleri kontrol grubunda $208,97 \pm 201,18$ iken hasta grubunda $110,73 \pm 164,67$ dir. ALT1.gün değerleri kontrol grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0,04$).Hasta grubunun hastanede yatış süresi ortalama $23,41$ (gün) olarak tespit edilmişken kontrol grubunda ortalama $9,3$ (gün)dür ($p=0,03$). PCT ortalaması hasta grubunda $19,92 \pm 41,33$ olup kontrol grubunda $1,63 \pm 4,02$ olarak görülmüştür. ($p:0,001$). BISAP skorları

gruplar arasında karşılaştırıldığında kronik böbrek yetmezliği olanlarda akut pankreatit şiddet skoru daha yüksekti ($p=0.032$). Hasta grubunda 11 hastanın yoğun bakım ünitesine yatırışı olmuş iken kontrol grubunda 2 hastanın yoğun bakım yatırışı olmuştur ($p=0,008$). Hastalık sonlanma durumu hasta grubunda 11 exitus, 52 taburcu; kontrol grubunda 2 exitus, 61 taburcu şeklindedir ($p: 0,008$). Belirtilmiş olan bu parametrelerde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulgular ışığında; ileri yaş, Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda akut pankreatit için bir risk faktörü olarak düşünülmüştür. Kronik böbrek yetmezliği ve kontrol altına alınamayan ek komorbiditelerin varlığı, Akut pankreatitte hastanede yatış süresinin, yoğun bakım yatırış ihtiyacının, mortalitenin ve BİSAP-48 skorunun artmasına neden olmaktadır. En önemli ölüm nedeni hasta ve kontrol grubunda çoklu organ yetmezliğidir. Prokalsitonin, kronik böbrek yetmezliği olan akut pankreatit hastalarında daha yüksek düzeylerde görülmektedir. Prokalsitonin, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup bir miktarının böbreklerden atılıyor olabileceğinden dolayı kronik böbrek yetmezliğinde serum seviyesinin arttığı düşünülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kontrastlı bilgisayarlı tomografi çok az sayıda vakaya çekilebildiğinden dolayı Modifiye Balthazar skorlama ile akut pankreatit şiddeti sağlıklı bir şekilde değerlendirilememiştir. Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliği olan akut pankreatit hastalarındaki klinik ve patofizyolojik süreçlerin detaylı olarak anlaşılması, mortalite ve morbiditede önemli düşüşler sağlayarak sağ kalımı artıracaktır.

Anahtar kelimeler: Akut Pankreatit, Kronik Böbrek Yetmezliği, Modifiye Balthazar Skorlaması

ABSTRACT

AKKAS N.(2019) Etiology and clinical course of acute pancreatitis in patients with chronic renal failure

Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital, Internal Diseases Clinic, Dissertation ./Izmir

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory situation that characterised with sudden initiation of abdominal pain and elevation of pancreatic enzymes in blood and urine. Chronic renal failure (CRF) is described as the result of glomerular filtration decrease in renal liquid-solute balance adjustment and impairment of metabolic-endocrine functions chronically and progressively. Acute pancreatitis proceeds slowly in chronic renal failure patients in contrast to the ones are not chronic kidney disease. This study aims to compare acute pancreatitis patients with chronic renal failure to acute pancreatitis patients who are not with chronic renal failure in terms of etiology, clinical course, pancreatitis severity, complication and mortality.

Method: This study is designed as retrospective. The control group is composed of 63 chronic kidney disease patients diagnosed with acute pancreatitis and 63 patients diagnosed with acute pancreatitis who do not have chronic kidney disease (CKD). The patients who have acute renal failure are not included to the control group. In this study, patients and the control group are investigated and evaluated in terms of demographic information (age and gender), CRP (3rd and 5th day), WBC (1st and 3rd day), prokalsitonin, Ca, ALT (1st day), amylase, lipase, duration of hospitalization, modified Balthazar scoring system, BISAP48 score, whether there is intensive care hospitalization or not, the count of acute pancreatitis attack, DM and existence of hypertriglyceridaemia, Acute pancreatitis and chronic kidney disease etiologies, sickness termination situation and mortality. SPSS -22 software is used for the statistical analysis.

Findings: Age average of the patients is $69,86 \pm 13,252$, whereas age average of the individuals in the control group is $57,14 \pm 18,16$ ($p=0,01$). ALT 1st day values in the control group is $208,97 \pm 201,18$ whereas it is $110,73 \pm 164,67$ in the patient group. ALT 1st day values are found higher in the control group ($p=0,04$). Hospitalization duration of the patient group is averagely 23,41 (days); whereas it is 9,3 (days) in the control group ($p=0,03$). Prokalsitonin average is seen as $19,92 \pm 41,33$ in the patient group; whereas it is $1,63 \pm 4,02$ in the control group ($p=0,001$). When BISAP scores were compared between groups, AP severity score was higher in patients

with CRF ($p=0,032$). In the patient group, there were 11 patients who have been hospitalized in intensive care unit; whereas there were 2 patients in the control group ($p=0,008$). The sickness termination situation is stated as 11 exitus, 52 discharge in patient group; whereas it is 2 exitus, 61 discharge in the control group ($p=0,008$). The difference between these groups is statistically meaningful within these stated parameters.

Result: In the lights of meaningful results of our study; for the patients with CKD, elder age is thought as a risk for acute pankreatitis. CKD and the existence of additional comorbidities which cannot be taken under control cause the increase of average hospitalization duration in AP, needs of intensive care hospitalization, mortality and BISAP48. Multiple organ failure is the most important cause of death in the patient and control groups. Prokalsitonin level is seen higher in the patient group. Procalcitonin is low molecular weight protein and may be excreted in the kidneys, that is why it is thought as the serum level in CKD increases. Modified Balthazar scoring and AP severity could not be evaluated salubriously because contrast CT is indicated in a very few cases. In conclusion, appearance of clinical and pathophysiological processes in details on AP patients with CKD will increase survival by providing significant decreases in mortality and morbidity.

Key Words: Acute Pankreatitis, Chronic Renal Failure, Modified Balthazar Scoring

KAYNAKLAR

1. Tüzün A, Yıldız İK, Baysal B. Akut Pankreatit Kocaeli Tıp Dergisi 2012;3:50-58
2. Kumar V, A.K, Nelson F, Richard N, Robbins Temel Patoloji. 8 ed. 2007: p. 675-85.
3. DeFrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. Vital Health Stat 13 2007;(165):1–209.
4. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. Med Clin North Am 2008;92:889-923.
5. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. Am Fam Physician 2007; 75: 1513-20.
6. Menecier D, Pons F, Arvers P, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department Gastroenterol Clin Biol 2007;31:664- 7.
7. Bektaş A, Ustaoglu M. Akut Pankreatit Komplikasyonları ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(34):5-12
8. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, et al. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1401.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(2):S1-266.
10. Coresh J, Astor BC, Greene T, ve ark. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003;41:1-12.
11. De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. Kidney Int Suppl 2005;1(7): S25-29.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR, Ecdar T, Yılmaz ME, Camsarı T, Basçı A, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26(5):1862–1871.
13. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2003;18(7):2–9.

14. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(8):480-92. doi: 10.1038/nrneph.2010.84.
15. Değer T. Geriatrik hasta ve Sorunları. Bölüm: Akut Böbrek hasarı. İstanbul 2012.
16. Aydemir A. Akut böbrek hasarı nedeni ile acil servise başvuran hastaların klinik ve demoŞekil özelliklerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi [Uzmanlık Tezi]. Ankara 2013.
17. Freeny PC, Lavvson TC, Putman CE. The pancreas textbook of diagnostic imaging. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994;961-963. 2.
18. Larsen WJ. Human embryology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997;235-238.
19. Moore KL, Persaud TVN. Biz doğmadan önce embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri, (Çev ed. Müftüoğlu S.), 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009;129-138.
20. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. cilt. 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006; 261-265.
21. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radio Graphics* 2006;26:715– 31.
22. Pankreas Anatomisi. <https://www.anatomi.gen.tr/pankreas-anatomisi.html>. Erişim tarihi. 05.12.2018.
23. resim
24. Yazıhan N., Akçıl E. Ekzokrin Pankreas Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4045/mod_resource/content/0/NYAZIHANekzokrin%20pankreas%20fizyolojisi%20ve%20fizyopatolojisi.pdf
25. Çağlar V.,GönülY., SongurA.Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları *Pancreas Anatomy and Variations International Journal of Clinical Research* 2014;2(2):77-82
26. Guyton A C. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Saunders Co. 1989
27. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology.6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981
28. Sevinç MM. Akut Pankreatit Tanısında Üriner Tripsinojen-2 Kalitatif Ölçümünün Değeri. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul, 2006.
29. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997;1156-1165 62
30. Çavdar F. Akut Biliyer Pankreatit'te Mrkp Bulguları İle Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması ve Mrkp Zamanlamasının Erkp Kararına Katkısı. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Hastanesi [Uzmanlık Tezi], İstanbul, 2009.

31. Improvements in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial By Howard A. Burris III, Malcolm J. Moore, John Andersen, Mark R. Green, Mace L. Rothenberg, Manuel R. Modiano. *Journal of Clinical Oncology*, 1997;15(6):2403-2413
32. Banks PA, Freeman, ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400.
33. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis Scott Tenner, John Baillie John DeWitt and Santhi Swaroop Vege, *The American Journal of Gastroenterology*, 2017.
34. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis— 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-111.
35. AGA Enstitüsü Akut Pankreatit Tibbi Tedavi Yöntemi, 2012.
36. Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T. Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis-analysis of a nationwide survey of acute pancreatitis in Japan Berhardt LV. *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers. 2013:147-160.
37. Assessment of severity of acute pancreatitis: a comparison between old and most recent modalities used to evaluate this perennial problem Raffaele Pezzilli and Francesco Mancini. *WJG*, 1999;5(4):283-285 Fax: +86-10-85381893 *World Journal of Gastroenterology*
38. Bhatia M, Zemans RL, Jeyaseelan S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012;46.
39. Abu Hilal M and Armstrong T. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Obes Surg* 18(3): 326-328, 2008. PMID: 18202895.
40. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 14; 12(46): 7421–7427.
41. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clinica Chimica Acta*. 2005;362:26-48
42. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Diaz G. Hemoconcentratio is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World journal of Gastroenterology*. 2005;11:7018.

43. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104:164-170.
44. Huang W, Altaf K, Jin T et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19:4607.
45. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 137:129-35.
46. Bollen TL, Singh VK, Maurer Ret al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2012;107:612-619.
47. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: Critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489-94.
48. Tarhan R. Akut Pankreatitte Ranson Kriterleri (Skoru, Hesaplama) (Prognoz). <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/akut-pankreatit/ranson-kriterleri/>.
49. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management / [edited by] Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt.— Tenth edition. 2017.
50. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP. Obesity; an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 484-486.
51. ÇağınYF, SeçkinY. Akut Pankreati Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler. *Güncel gastroenteroloji* 19/4. 2015
52. Balthazar, E.J., et al., Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 1990; 174(2):331-336.
53. 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.
54. Mennecier D, Pons F, Arvers P, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:664- 7.
55. Morteale KJ, Mergo PJ, Taylor HM, et al. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings. *Eur J Radiol*. 2004;52:67-72.

56. Karakaş EY, Karakaş Ö., Şeker A., Karakaş E. Pankreatit Komplikasyonlarının Multidedektör Bt İle Değerlendirilmesi: Derleme. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 16(2): 70-74
57. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet 2009;373:1780-98.
58. Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2000;1277-301.
59. Marshall JB. Acute pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. Arch Intern Med 1993;153:1185-98.
60. Şahin D., Arıtcı G. 2018 . 52-68. Akut Pankreatit ve Nutrisyon
61. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 219: 20-23.
62. Asoğlu M. Resveratrol Ve Quercetin'in Deneysel Şiddetli Akut Pankreatitteki Koruyucu Etkilerinin Araştırılması Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi [Uzmanlık Tezi], Elazığ, 2014.
63. CM Pastor, MA Matthay. Pancreatitis-associated acute lung injury. Chest 2003 124.6.2341.
64. İltter T, Akut pankreatitler. Oruç N, Özütemiz AÖ (ed.ler). Klinik gastroenteroloji ve atlas, 1. baskı. İzmir: Güven kitabevi, 2011; 704-706.
65. Ayazlı MH. Akut pankreatitte komorbiditenin mortalite ve morbiditeye etkisi [Uzmanlık Tezi] Sağlık bakanlığı haydarpaşa numune eğitim ve araştırma hastanesi
66. Mayer KL, Ho Hs, Frey CF. The Pancreas. In: Cameron JL, editor. Current Surgical Therapy. 6th ed. Mosby Inc; 1998. p. 487-543.
67. Winsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. World J Surg 2000;24: 664-72
68. Kimmel P, Tenner S, Habwe VQ, et al. Trypsinogen and other pancreatic enzymes in patients with renal disease: A comparison of high efficiency hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pancreas 1995; 10:325-30.
69. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. Pancreas 2000; 20:158-60. 57.
70. Seno T, Harada H, Ochi K, et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. Am J Gastroenterol 1995; 90:200
71. Morteale KJ, Wiesner W, Zou KH, Ros PR, Silverman SG. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. Abdom İmging 2004; 29:109-114.

72. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:356-66.
73. Heller, S.J., et al., Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*, 1997. 15(3):222-5.
74. Nichols, M.T., P.D. Russ, and Y.K. Chen, Pancreatic imaging: current and emerging technologies. *Pancreas*, 2006. 33(3):211-220.
75. Morgan DE., et al., Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*, 1997. 203(3):773-778.
76. Lerch MM, Stier Albrecht, Whansciffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts. Observation, Endoscopic Drainage or Resection. *Deutsches Arzteblatt International Dtsch Arztebl* 2009; 106:614-21. 57 59.
77. Bhatia M, Moochhala S: Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004; 202:145–156.
78. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *Br J Surg* 1992; 78: 981-984 63.
79. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 148-154
80. Neoptolemus JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 3; 355 (9219): 1955-60, 2000. 2/
81. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin N Am*, 79(4), 783-800, 1999. 1
82. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi Doç. Dr. Salih Pekmezci. «Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2002;28(4): 239-262
83. Mayer JM, Rau B, Siech M, Beger HG. Local and systemic zymogen activation in human acute pancreatitis. *Digestion*. 2000;62(2-3): 164-70,
84. Koyuncu A, Gökgöz Ş. Akut Pankreatitte Görülen Sistemik Komplikasyonlar Systemic Complications in Acute Pancreatitis. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;23(1):65-72.
85. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R, Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:15.

86. McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*; 3VSuppl. 219: 32-36, 1996.
87. Tüzün A, Kemal YT, Baysal B. Akut Pankreatit Kocaeli Tıp Dergisi 2012;3:50-58
88. Keşkek M., Hamaoğlu H. Akut Pankreatit Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(3):185-197
89. Banks P. Acute pancreatitis: Conservative management. *Dig Surg* 1994;11:220.
90. Windsor A, Kanwar S, Li A, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431.
91. Eatok F, Steven A, Imrie C, Carter C. Phase I study of early nasogastric feeding in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998;85:10.
92. Harma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute pancreatitis: A meta analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
93. Sakin YS. Kronik böbrek hastalığında n-asetil sistein'in intravenöz demir tedavisinin yol açtığı oksidatif stres üzerine etkisi. Genelkurmay başkanlığı gülhane askeri tıp akademisi [Uzmanlık Tezi], Ankara, 2010.
94. Chronic kidney disease in the general population. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011. http://www.usrds.org/2011/pdf/v1_ch01_11.pdf / 20.11.2011.
95. Burns, J.J., Sadof, M., Kamat, D. Managing the Adolescent with a Chronic Illness. *Psychiatric Annals*, 2006;3(56):36
96. Yıldırım T. Evre 3-5 kronik Böbrek hastalarında renin-angiotensin- aldosteron sistemini baskılayan ilaçların kullanımı: Etkinlik ve Güvenlik analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi [Uzmanlık Tezi], Ankara, 2009.
97. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR, Ecdar T, Yılmaz ME, Camsarı T, Başçı A, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–1871.
98. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Türkiye'de nefroloji – diyaliz ve transplantasyon - Registry 2009. http://www.tsn.org.tr/folders/file/tsn_registry_2009.pdf / 17.11.2011.
99. Sav T, Utaş C. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Semptom ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2005; 1 (21): 21-23.

- 100.Üstüner B.Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Hepsidin Düzeyi Ölçümü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi [Uzmanlık Tezi], Kocaeli, 2014.
- 101.Topbaş E. Kronik Böbrek Hastalığının Önemi, Evreleri Ve Evrelere Özgü Bakımı. Nefroloji Hemşireliği Dergisi 2015; 53-63.
- 102.Mohan A, Jenkins K. (Ed.). Kronik Böbrek Hastalığı (Evre 1-3) Klinik Uygulama Klavuzu. İstanbul: Golden Medya:2007.36-38.
- 103.Cunningham R. Henrich WL. Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastada En İyi Diyaliz Tercihlerinin Seçilmesi. 3th ed. İstanbul: Düzey Matbacılık: 2006.p.103-110.
- 104.Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65:1568.
- 105.Cicalese L, Sahai A, Sileri P, Rastellini C, Subbotin V, Ford H, Lee K. Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1127-113
- 106.Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):226–S230.
- 107.Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127-1151.
- 108.Greenberger NJ, Conwell DL, Wu BU, Banks PA Acute and Chronic Pancreatitis. In: Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, Longo DL, Hauser SL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2012, 18e ed.
- 109.Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail.* 1996 18(4):621-8.
- 110.Ljutic D, Piplovic – Vukobic T, Raos V, Andrews P. Acute Renal Failure as a complication of acute pancreatitis. *Ren Fail.* 1996 18(4):629-33.
- 111.Düzenci D.Akut Pankreatitte Organ Yetmezliğinin Önemi Ve Prognostik Belirteç Sistemleri İle Karşılaştırması Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2015
- 112.Xia L, Qian KJ, Zeng ZG, Liu P, Liu F, Jiang R, Lü NH. A clinical study of early continuous high-volume-hemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012; 51: 871-874.
- 113.Turgut Z. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Ve Olmayan Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri İle Santral Kan Basıncı Ve Arteriyal Sertleşme Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,Konya, 2017

114. ShengWen Hou, Yi-Kung Lee, Chen-Yang Hsu, Ching-Chih Lee, Yung-Cheng Su
Increased Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Chronic Hemodialysis: A 4-Year
Follow-Up Study. PLOS ONE. 2013;8:8.1-10.
115. Browder W., Mark D. Patterson, Judith L. Acute Pancreatitis of Unknown Etiology in
the Elderly Thompson, Annals Of Surgery. 1993;217(5): 469-475.
116. Nasir K, Ahamd A. Clinical Course of Acute Pancreatitis in Chronic Kidney Disease
Patients in a Single Kidney Center (PGTi) in Karachi. Arab Journal of Nephrology and
Transplantation. 2012;5(2):87-91
117. Zhang XM, Chen HL, Wang ZH. The expression and function of pulmonary surfactant
protein A in severe acute pancreatitis in rats. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.
2008;20(7):39
118. Osborne, DH; Imrie, CW; Carter, DC. Biliary surgery in the same admission for
gallstone-associated acute pancreatitis. Br J Surg. 1981;68(11):758-761.
119. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V et al. Computed tomography and
magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. Gastroenterology.
2004; 326:715-723
120. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis. An update J Clin Gastroenterol
2005; 39: 709-716
121. Bruno MJ, vanWesterloo DJ, vanDorp WT et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis
and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. Gut 2000; 46:
385-389
122. Mofleh IAA. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors.
World J Gastroenterol 2008 February 7; 14(5): 675-684
123. Quraishi ER, Goel S, Gupta M, Catanzaro A, Zasuwa G, et al. Acute pancreatitis in
patients on chronic peritoneal dialysis: an increased risk? Am J Gastroenterol 2005; 100:
2288-2293.
124. Kızıldağ Yİ, Hocaoğlu E, Yırgın H, Kayhan A, Güner NT, Kalkan GS, Bayramoğlu S,
Cimilli T. Akut Pankreatitli Hastalarda, Hastalığın Şiddetini Belirlemede Bilgisayarlı
Tomografi ve Modifiye Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndekslerinin Karşılaştırılması.
Marmara Medical Journal 2014;27: 190-4
125. Manga F, Lim CS, Mangena L, Guest M. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis: a
case report with literature review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24: 95-101.

126. Mettu SR, Wig JD, Khullar M, Singh G, Gupta R. Efficacy of serum nitric oxide level estimation in assessing the severity of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 506-513
127. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1340-1344
128. Wang S, Feng X, Li S, et al. The ability of current scoring systems in differentiating transient and persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Journal of Critical Care* 2014;693:e7-11.
129. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* 2010; 39(1): 5-8.
130. Sayraç A. Akut pankreatit tanısı alan hastalarda kısa dönem prognozu tahmin etmede haps'in değeri. Akdeniz üniversitesi Tıp Fakültesi [Uzmanlık Tezi], Antalya, 2012.
131. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254–63. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.073
132. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 603–9.
133. Carroll JK, Herrick B, Gibson T, Lee SP. Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-20.
134. 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. doi:10.1016/i.jamcollsurg.2005.06.269
135. Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Rana MS, Young P, Nau K, Iriarte R, Pomeranz V, Forrester M, Karl A, Alanso M. Pro-calsitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (B Aires)*.2013 ;73(5):411-6