

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN, MODİFİYE ATLANTA KRİTERLERİNE GÖRE
HAFİF VE ORTA ŞİDDETE AKUT PANKREATİT HASTALARINDA UZAMIŞ
HASTANE YATIŞI PREDİKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

DR. ESRA KOÇKAN

ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN, MODİFİYE ATLANTA KRİTERLERİNE GÖRE
HAFİF VE ORTA ŞİDDETE AKUT PANKREATİT HASTALARINDA UZAMIŞ
HASTANE YATIŞI PREDİKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

DR. ESRA KOÇKAN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NURETTİN ÖZGÜR DOĞAN

19.06.2019 KÜ GOKAEK 2019/275

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ÇİZİMLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANATOMİ	2
2.2. FİZYOLOJİ	3
2.3. AKUT PANKREATİT	4
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	4
2.3.2. Patofizyoloji	4
2.3.3. Etiyoloji.....	6
2.3.3.1. Safra Taşları ve Alkol	6
2.3.3.2. Akut Pankreatitin Diğer Nedenleri.....	7
2.3.3.3. İdiyopatik Akut Pankreatit	8
2.3.4. Tanı	9
2.3.4.1. Klinik.....	9
2.3.4.2. Laboratuvar Parametreleri.....	10
2.3.4.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.3.4.3.1. Bilgisayarlı Tomografi	11
2.3.4.3.2. Ultrasonografi	12
2.3.4.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
2.3.4.3.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.3.5. Tedavi	13
2.3.5.1. Sıvı Tedavisi.....	13
2.3.5.2. Antibiyoterapi.....	14
2.3.5.3. ERCP.....	14
2.3.5.4. Cerrahi	15
2.3.5.5. Beslenme	15
2.3.6. Akut Pankreatitte Prognoz Belirteçleri	16
2.3.6.1. Modifiye Atlanta Kriterleri	16

2.3.6.2. BISAP Skoru	17
2.3.6.3. Ranson Skoru	18
2.3.6.4. Glasgow-Imrie Skoru	20
2.3.6.5. HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)	20
2.3.6.6. Balthazar Skoru	21
2.3.6.7. APACHE II Skoru.....	21
2.3.7. Akut Pankreatite Bağlı Komplikasyonlar	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Tasarımı	24
3.2. Hasta Seçimi	24
3.3. Araştırma Protokolü	24
3.4. Sonlanım Ölçütleri.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIşMA	35
5.1. Kısıtlılıklar.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT	43
9. EKLER.....	44
9.1 Olgu Rapor Formu	44
9.2. Etik Kurul Belgesi	47
10. KAYNAKÇA	50

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olup yardımlarını esirgemeyen, mesleki gelişimime çok büyük katkıları olan tez danışmanım değerli Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Murat Pekdemir, Prof. Dr. Serkan Yılmaz, Doç. Dr. Elif Yaka' ya,

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini her daim içtenlikle hissettiren canım annem ve babama,

Tezim ile ilgili teknik konularda başım her sıkıştığında yardımına koşan çalışma arkadaşım Sezgin Uzun'a

Son olarak tez sürecinde omuz omuza verdiğimiz sevgili eş kıdemim Dr. Yasemin Kandemir başta olmak üzere beraber çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve acil servisimizin diğer çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

DR. ESRA KOÇKAN

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

AP: Akut Pankreatit

APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II

AST: Aspartat Aminotransferaz

BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

Cl: Klor

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

EUS: Endoskopik Ultrason

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GIS: Gastrointestinal Sistem

HAPS: Harmless Acute Pancreatitis Score

HCO₃: Bikarbonat

IAP: İdiyopatik Akut Pankreatit

K: Potasyum

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KYS: Kısa yatış süresi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

Mg: Magnezyum

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NG: Nazogastrik

NJ: Nazojejunal

ÖBS: Ölüm Bildirim Sistemi

PaO₂: Parsiyel arter oksijen basıncı

pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

PRSS1: Tripsin-1

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)

SPINK1: Serin Proteaz İnhibitör Kazal- tip 1

USG: Ultrasonografi

UYS: Uzun yatış süresi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1 - Akut pankreatit etiyolojisi	6
Çizelge 2 - Akut pankreatit tanı kriterleri	9
Çizelge 3 - Modifiye Atlanta Kriterleri.....	17
Çizelge 4 - BISAP skoru	18
Çizelge 5 - SIRS kriterleri.....	18
Çizelge 6 - Biliyer pankreatit için Ranson skorlaması.....	19
Çizelge 7 - Alkolik pankreatit için Ranson skorlaması.....	19
Çizelge 8 - Glasgow-Imrie skorlaması.....	20
Çizelge 9 - HAPS skoru	21
Çizelge 10 - Balthazar skorlaması.....	21
Çizelge 11 - APACHE II Skorlaması	22
Çizelge 12 - Akut pankreatitin komplikasyonları	23
Çizelge 13 - Hastaların temel özgeçmiş özellikleri, kronik hastalık ve operasyonları	29
Çizelge 14 - Hastaların ilaç kullanım öyküleri	30
Çizelge 15 - Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımları	31
Çizelge 16 - Hastaların vital bulguları	31
Çizelge 17 - Hastaların klinik özellikleri ve uygulanan tedaviler	32
Çizelge 18 - Hastalara ait hemogram, biyokimya ve hemostaz sonuçları	33
Çizelge 19 - Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.....	34

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1 - Araştırma akış şeması	27
Çizim 2 - BISAP Skorlarının Dağılımı.....	28



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), pankreasın lokal hasarına, sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) ve organ yetmezliğine neden olabilecek bir durumdur. AP dünya genelinde, ciddi morbidite ve yüksek sağlık sistemi harcaması ile ilişkili yaygın bir gastrointestinal sistem (GİS) hastalığıdır. Yılda 275.000'ten fazla hasta AP nedeniyle hastaneye yatmaktadır ve hastalığın yıllık toplam maliyeti 2,6 milyar ABD Doları üzerindedir.¹ AP insidansı 100.000'de 5 ila 30 vaka arasında değişmektedir ve insidansın son yıllarda arttığına dair kanıtlar vardır.²⁻⁴ AP hastalarının ölüm oranı yaklaşık %5'tir ve daha ciddi pankreatitli hastalar için bu oran daha da yüksektir.⁵

AP hastaları sıklıkla karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlara sahiptir ve bu durum yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.⁶ AP vakalarının % 80'inin etiolojisini safra taşı ve alkol oluştururken, geri kalanlar daha nadir görülen ilaç reaksiyonları, pankreatik solid ve kistik maligniteler ve hipertrigliseridemi gibi nedenlerdir.⁷

AP tanısı için karakteristik karın ağrısı, pankreatitin biyokimyasal kanıtı (normalin üst sınırından 3 kat kadar yükselmiş amilaz veya lipaz) ve kesitsel görüntüleme pankreatitin radyografik bulgularından en az iki tanesi gerekir. AP prezentasyonları klinik bir spektrumda gerçekleşir ve modifiye Atlanta kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir.⁸ AP vakalarının çoğu, lokal veya sistemik komplikasyonlar olmaksızın sadece pankreasın interstisyel değişiklikleri ile birlikte ve hafif derecede pankreatit olarak değerlendirilir. Orta şiddetli pankreatit geçici lokal veya sistemik komplikasyonlar veya 48 saatten daha kısa süreli olan geçici organ yetmezliği ile karakterizedir. Şiddetli pankreatit ise 48 saatten uzun süreli kalıcı organ yetmezliği ile ilişkilidir.⁸

Hastane yatış süreleri uzun (≥ 8 gün) olan hastalarda açlık süresi uzadıkça beslenme desteği ihtiyacı artarken, bu hastalarda başvurudan sonraki 48 saat içinde SIRS gelişme riski de fazladır. Morbidite ve mortaliteyi artıran uzamış hastane yatışı aynı zamanda hastalığa bağlı maliyet yükünü de artırmaktadır.⁹

Bu çalışmanın amacı; acil servise başvuran, Modifiye Atlanta Skoruna göre hafif ve orta şiddetli pankreatit hastalarında uzun hastane yatış sürelerini öngören parametrelerin neler olduğunu araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Pankreas birinci ve ikinci lomber vertebra hizasında karın arka duvarında yerleşmiş bir organdır. Önünde mide, solunda dalak ve sağında duodenum olmak üzere retroperitoneal boşlukta yatay uzanım gösterir. Anatomik olarak baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk olarak beş bölüme ayrılır. Baş bölümü koledok kanalının son kısmı ve vena kava inferior ile, unsinat çıkıntı bölümü portal ven, superior mezenterik arter ve aort ile, boyun bölümü midenin pilor kısmı ve duodenum birinci kıtası ile, gövdesi splenik arter ve duodenum dördüncü kıtası ve jejunal ansların başlangıcına yakın komşulukları mevcuttur. Kuyruk bölümü ise splenorenal ligamanın içinde yer alır.¹⁰

Pankreasın arteriyel beslenmesi çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden kaynaklanmaktadır. Venöz drenajı ise daha yüzeysel olarak seyreder ve arteriyel akımı izleyerek portal vene dökülür. Hem arterler hem de venler pankreas posteriorunda yerleşimlidir.¹⁰

Lenfatik kanallar sıklıkla arter ve venler ile birlikte paralel seyir göstermektedir. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine dökülür.¹⁰

Pankreası innerve eden sinirler nervus vagus ve nervus splanknikus majör ve minör'ün dallarıdır. Pankreasa giden sempatik ve parasempatik lifler, çölyak pleksus ve superior mezenterik pleksus'tan ayrılarak arterlerle birlikte pankreasa ulaşırlar.¹⁰

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Wirsung kanalı yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapında olup 15-20 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak da adlandırılan aksesuar kanal ise baş kısmını drene edip daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır, %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır ve Wirsung kanalı genellikle küçük veya yoktur.¹⁰

2.2. FİZYOLOJİ

Pankreas hem endokrin hem ekzokrin salgı yapabilen bir bezdir. Pankreas başlıca iki tip dokudan meydana gelmiştir. Bunlar: (1) Duodenuma sindirim sıvılarını salgılayan asinüsler (2) İnsülin ve glukagonu doğrudan kana salgılayan Langerhans adacıkları'dır. İnsan pankreası, içine hormonların salgılandığı küçük kapillerler çevresinde organize olmuş, her biri yaklaşık 0,3 milimetre çapında 1-2 milyon Langerhans adacığına sahiptir. Bu adacıklar birbirinden morfoloji ve boyanma özellikleri ile ayırt edilen üç farklı tipte hücre içerirler: Bunlar alfa, beta ve delta hücreleridir. Beta hücreleri tüm hücrelerin yaklaşık % 60'ını oluşturur ve temel olarak adacıkların ortasında yer alırlar. Bu hücreler insülin ve insülin ile birlikte salgılanan ve işlevi tam olarak bilinmeyen amilin hormonu salgırlar. Toplam hücre sayısının %25 kadarını oluşturan alfa hücreleri glukagon salgırlar. Delta hücreleri ise %10'luk kısmını oluşturur ve somatostatin salgırlar.¹¹

Pankreasın ekzokrin salgı ünitesi asinüstür. Asinüslerden günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik, alkali (pH: 8-8.3) olan sıvı salgılanır. Bu salgı yirmiden fazla sindirim enzimi içermektedir. Salgıdaki temel katyonlar sodyum (Na), potasyum (K) ve magnezyum (Mg) olup plazmadaki ile aynı konsantrasyondadır. Başlıca anyon ise klor (Cl)dur. Ekzokrin salgı arttıkça bikarbonat (HCO₃) konsantrasyonu artarken Cl azalır. Artan bikarbonat konsantrasyonu ile mideden duodenuma geçen kimusun nötralizasyonu sağlanır.¹¹

Ekzokrin pankreas salgısı normalde 0.3 mg/mL proteinden oluşur. Bunun da %90 kadarını proenzim ve enzimler oluşturur. Bu salgı üç temel besin maddesinin (yağ, protein, karbonhidratlar) sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteinleri parçalayan enzimler tripsin, kimotripsin, ribonükleaz, karboksipolipeptidaz, deoksiribonükleazdır. Bunlardan en fazla bulunan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz aminoasitleri parçalarken, nükleazlar ise nükleotidleri parçalar.

Karbonhidratları sindiren enzim amilazdır. Amilaz karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve trisakkaritleri meydana getirir. Pankreasta yağ sindiriminden sorumlu enzimler ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır. Proteolitik enzimler inaktif formda salgılanır intestinal kanala geçtikten sonra aktif hale geçerler. Bu özellikleri pankreasın kendi kendini sindirmemesi açısından önemlidir. Pankreasın asinuslarına tripsin inhibitörü denilen ve tripsin ve diğer enzimlerin aktif hale geçmesini engelleyen bir madde de salgılanır. Ancak pankreasın ağır hasarında veya kanalının tıkanması durumunda hasarlanan kısımda çok

miktarda enzim birikir. Tripsin inhibitörü yetersiz kalabilir ve pankreas kendi kendini saatler içinde sindirebilir. Sonuçta akut pankreatit tablosu gelişebilir.¹¹

2.3. AKUT PANKREATİT

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AP, değişken sistemik ve peripankreatik doku tutulumu ile pankreasın akut inflamatuvar bir sürecidir. AP, organ disfonksiyonu ile ilişkili değilse hafif olarak sınıflandırılırken, organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar (peripankreatik sıvı koleksiyonları, nekroz, apse veya psödokist) veya her ikisi de gelişirse şiddetli pankreatit olarak sınıflandırılır.^{12,13} Bununla birlikte AP'nin % 80'i hafif bir seyir izlemektedir.¹⁴

AP, GIS'in en yaygın görülen hastalıklarından biridir. Hastaneye yatışların sık rastlanan bir sebebi olan AP, sağlık sisteminde hem fiziksel hem de finansal açıdan ciddi bir iş yükü oluşturur.^{15,16} Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2009 yılında AP, 2,6 milyar dolarlık bir maliyetle en yaygın gastroenteroloji taburculuk tanısıdır.¹⁶ Son zamanlarda yapılan çalışmalar AP'nin insidansının dünya genelinde 100.000'de 4,9 ile 73,4 vaka arasında değiştiğini göstermektedir.^{2,3} Güncel çalışmalarda AP için yıllık insidansta bir artış gözlenmiştir. 1988'den 2003'e kadar Ulusal Hastane Taburculuk Anketi'nden elde edilen epidemiyolojik inceleme verileri, AP için hastane başvurularının 1998'de 40/100.000'den 2002'de 70/100.000'e çıktığını göstermiştir. AP için ölüm vakası oranı zamanla azalmış olsa da, AP için genel nüfus ölüm oranı değişmeden kalmıştır.¹⁵

Bazı çalışmalar hastaneye yatış masrafları ile ilişkili faktörleri değerlendirmiştir. Başvuru maliyetlerinin hastanede kalış süresi, AP şiddeti, yaş, komorbidite, cerrahi tedavilerin gerekliliği, antibiyotik, enteral beslenme ve yoğun bakım ünitesine başvuru ihtiyacı ile ilgili olduğu bulunmuştur.^{16,17}

2.3.2. Patofizyoloji

AP patofizyolojisi genellikle üç fazda görülür. İlk aşamada, pankreas asiner hücrelerinde tripsin erken aktivasyonu vardır. Asiner hücrelerde kalsiyum akışının bozulması¹⁸⁻²², lizozomal hidrolaz katepsin-B tarafından tripsinojenin tripsine dönüşmesi ve hücre içi pankreatik tripsin inhibitörünün aktivitesinin azalması^{21,22} dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Tripsin aktive edildiğinde, birtakım hasar verici pankreas sindirim enzimleri aktive olur.

İkinci aşamada, çeşitli mekanizmalar yoluyla intrapankreatik inflamasyon vardır.^{20,22-27} Üçüncü aşamada akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere ekstrapankreatik inflamasyon vardır.^{20,23-25,28} Her iki fazda, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin aracılık ettiği dört önemli adım vardır:

- 1) İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu
- 2) Aktif inflamatuvar hücrelerin mikrosirkülasyona çekilmesi
- 3) İnflamatuvar hücrelerin endotele bağlanmasına izin veren adhezyon moleküllerinin aktivasyonu ve
- 4) Aktive inflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanlarına taşınması

Hastaların çoğunda AP hafiftir. Hastaların yaklaşık %15'inde, artmış inflamasyona katkıda bulunan çeşitli yollar, genellikle SIRS'a neden olur. Bazı durumlarda, SIRS çoklu organ disfonksiyonuna ve/veya pankreas nekrozuna yol açar. Şiddeti belirleyen faktörler açıkça anlaşılmamıştır, ancak sürecin pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktörler arasındaki bir dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir.^{26,29,30}

2.3.3. Etiyoloji

Safra kesesi ve koledok taşları, alkol, ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, iskemi ve genetik faktörler AP etiyojisinden sorumlu olabilen temel nedenlerdir (**Çizelge 1**).

Çizelge 1 - Akut pankreatit etiyojisi

1. Safra taşları (%40-70)	
2. Alkol (%25-35)	
3. İdiyopatik	
4. ERCP sonrası	
5. Metabolik nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliseridemi• Hiperparatiroidi• Hiperkalsemi
6. Enfeksiyöz nedenler	
7. İlaçlar	
8. Abdominal travma	
9. Otoimmün	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik Lupus Eritematozus• Sjögren Sendromu
10. Genetik	<ul style="list-style-type: none">• SPINK 1 gen mutasyonu• CFTR gen mutasyonu• PRSS 1 gen mutasyonu
11. Diğer	<ul style="list-style-type: none">• Postoperatif komplikasyonlar• İskemi• Tümör (peripankreatik ve ampuller)• Pankreas divisum• Oddi sfinkter disfonksiyonu

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

PRSS1: Tripsin-1 geni

SPINK1: Serin Proteaz İnhibitör Kazal- type 1

2.3.3.1. Safra Taşları ve Alkol

AP etiyojisi çoğu hastada kolayca belirlenebilir. En sık görülen AP nedeni safra kesesi taşları (%40-70) ve alkoldür (%25-35).^{7,31,32} Safra kesesi patolojilerinin yüksek prevalansı nedeniyle, AP'li tüm hastalarda kolelitiazisi değerlendirmek için abdominal ultrasonografi yapılmalıdır.³³⁻³⁵ Safra kesesi taşlarının etiyojisi olarak tanımlanması, tekrarlayan atakları ve

potansiyel biliyer sepsisi önlemek için kolesistektomiye yönlendirilmesini sağlamalıdır.^{34,35} Biliyer nedenli pankreatit genellikle akut bir olaydır ve taş çıkartıldığında düzelir veya kendiliğinden geçer.

Alkole bağlı pankreatit sıklıkla AP'nin farklı epizodlarından kronik geri dönüşümsüz sessiz değişikliklere kadar seyreden bir spektrum olarak ortaya çıkar. Ağır alkol tüketimi beş yıldan fazla bir süredir olmadığı sürece alkole bağlı AP tanısı konulmamalıdır.³⁶ “Ağır” alkol tüketimi genellikle günde 50 g üzeri olarak kabul edilir, ancak genellikle bundan çok daha fazla bir alkol tüketimi söz konusudur.³⁷ Klinik olarak belirgin AP, ağır alkol tüketenlerin %5'inden azında görülür.³⁸ Bu nedenle, bireyleri genetik faktörler ve tütün kullanımı gibi alkolün etkilerine karşı hassaslaştıran başka faktörler de vardır.^{32,38,39}

2.3.3.2. Akut Pankreatitin Diğer Nedenleri

Alkol veya safra taşı olmadığında, AP için olası bir etioloji başka bir ajan veya duruma atfedilirken dikkatli olunmalıdır. İlaçlar, enfeksiyöz ajanlar ve hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm gibi metabolik nedenler nadir görülen, genellikle yanlış AP'ye neden olduğu belirlenir.⁴⁰⁻⁴² Bazı ilaçlar (6-merkaptopürin, azatiyopurin) açıkça AP'ye neden olsa da, çoğu ilacın AP'ye neden olup olmadığıyla ilgili veriler sınırlıdır.⁴⁰ Primer ve sekonder hipertrigliseridemi AP'ye neden olabilir; ancak, bunlar vakaların sadece % 1-4' ünü oluşturur.⁴¹ AP nedeni olarak değerlendirebilmek için serum trigliserid düzeyi 1.000 mg/dl'nin üzerine çıkmalıdır.^{43,44} AP'li hastalarda hipertrigliseridemiden şüphelenildiğinde açıklık trigliserit düzeyi taburcu olduktan 1 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir.⁴⁵ Çoğu olmasa da ana pankreatik kanalı tıkayan iyi huylu veya kötü huylu kitleler AP'ye neden olabilir. İyi huylu veya kötü huylu pankreatobiliyer tümörleri olan hastaların %5 -14'ünün belirgin İdiyopatik Akut Pankreatit (İAP) ile ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.⁴⁶⁻⁴⁸ Pankreas adenokarsinomu genellikle ileri yaş hastalığı olarak kabul edilir. Ancak, giderek 40'lı yaşlarda daha fazla hasta ve bazen daha genç hastalar pankreas kanseri ile başvurmaktadır. Bu patolojik durumdan özellikle uzun süreli veya tekrarlayan seyri olan 40 yaşından büyük İAP hastalarda şüphelenilmelidir.^{32,49,50} Bu nedenle, bu hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gereklidir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve/veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) dahil olmak üzere daha kapsamlı bir değerlendirmeye başlangıçta veya tekrarlayan bir IAP epizodundan sonra ihtiyaç duyulabilir.⁵¹

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), safra yolları ve pankreas kanallarının değerlendirilmesinde sık kullanılan invazif bir yöntemdir. Bu işlem esnasında aşırı manipülasyon, irrigasyon veya kontrast madde perfüzyonunun yüksek basınçla yapılması pankreatit gelişiminde rol oynamaktadır. Abdominal cerrahi girişimlerde doğrudan pankreas dokusuna travmanın yanı sıra sistemik bazı etkilere bağlı uzak cerrahi girişimler de pankreatite neden olabilmektedir. Pankreas iskemisi özellikle koroner bypass grefti uygulanan hastalarda görülmektedir. Kapak replasmanına bağlı ise küçük embolilerin pankreatite yol açtığı bildirilmiştir.⁵²

Bazı otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, primer biliyer siroz), gebelik, vaskülitler gibi durumların da pankreatite yol açabileceği bildirilmiştir.⁵²

2.3.3.3. İdiyopatik Akut Pankreatit

İAP ilk laboratuvar testleri ve görüntüleme sonrasında etiyojisi belirlenememiş pankreatit olarak tanımlanmaktadır. İAP'li hastalar, pankreas hastalığına odaklanan, gelişmiş endoskopi hizmetleri ve kombine multidisipliner bir yaklaşım sunan merkezlerde değerlendirilmelidir.⁵³

Pankreas divisum ve oddi sfinkter disfonksiyonu da dahil olmak üzere pankreasın anatomik ve fizyolojik anomalileri, popülasyonun %10-15'inde görülür.⁵⁴ Bu bozuklukların tek başına AP'ye neden olup olmadığı tartışmalıdır.⁵⁵ Duyarlı bireylerde AP gelişimine yatkınlık oluşturan anatomik ve genetik faktörlerin bir kombinasyonu söz konusu olabilir.⁵⁴ Pankreas divisumu ve/veya Oddi sfinkter disfonksiyonunu tedavi etmeye odaklanan endoskopik tedavi, AP oluşumuna zemin hazırlaması açısından önemli bir risk taşır ve sadece özel birimlerde uygulanmalıdır.^{56,57} Katyonik tripsinojen (PRSS1) mutasyonları, SPINK veya CFTR mutasyonları gibi genetik kusurların AP'ye neden olmadaki etkisi giderek artmaktadır. Bu genetik kusurlar ayrıca, pankreas divisum gibi anatomik anomalileri olan hastalarda AP riskini de artırabilir.⁵⁴ Bununla birlikte, AP'de genetik testlerin rolü henüz belirlenmemiştir, ancak pankreas hastalığı olan birden fazla aile üyesi olan hastalarda yararlı olabilir.³⁹ İAP hastalarına ve ailede pankreas hastalığı öyküsü olan bireylere resmi genetik danışmaya başvurması önerilmelidir.

2.3.4. Tanı

Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre AP tanısı karakteristik karın ağrısı, 3 kattan daha yüksek amilaz ve/veya lipaz düzeyi ve AP ile uyumlu görüntüleme bulgusu kriterlerinden üçte ikisinin bulunması ile konulur.⁵⁸ (Çizelge 2)

Kontrastlı BT ve/veya MRG pankreatit tanısı net olmayan veya hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk 48 - 72 saat içinde klinik olarak iyileşemeyen hastaları veya komplikasyonları değerlendirmek için istenmelidir.⁵⁹

Çizelge 2 - Akut pankreatit tanı kriterleri

1. AP ile uyumlu karın ağrısı

Epigastrik bölgede ani başlangıçlı, sürekli, şiddetli olup sırta vuran ağrı

2. Serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artış

Üst sınırın en az 3 katı

3. Karakteristik görüntüleme bulgusu

USG, kontrastlı BT ve daha az sıklıkla MRG

Kontrastlı BT ve/veya MRG görüntüleme pankreatit tanısı net olmayan veya hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde klinik olarak iyileşemeyen hastaları veya komplikasyonları değerlendirmek için istenmelidir.⁵⁹

2.3.4.1. Klinik

AP'li hastalar tipik olarak epigastrik ağrı veya sol üst kadranda ağrısı ile kendini gösterir. Ağrı genellikle akut başlangıçlı, sırt, göğüs veya yanlara yayılımı olan ve klasik olarak kuşak tarzı olarak tariflenen sürekli vasıfta bir ağrıdır. Ağrı genellikle şiddetlidir, ancak değişken olabilir. Kolik vasıflı veya alt karın bölgesinde yer alan ağrı AP ile uyumlu değildir ve alternatif bir etiolojinin düşünülmesi gerekir.⁵⁹ Ağrı öncesinde özellikle yağlı gıdalar içeren ağır bir yemek veya yoğun alkol tüketimi mevcut olabilir. Supin pozisyonda ağrının artmasından ötürü, ağrı öne eğilmekle kısmen rahatlayabilir. Hastaların neredeyse hemen hepsinde bu ağrıya aynı zamanda bulantı ve kusma da eşlik eder.⁵ Ciddi sıvı kaybı olan hastalarda perfüzyon bozukluğuna bağlı mental sorunlar gelişebilir. Solunum sıkıntısının eşlik etmesi

durumunda, inflamasyonun şiddeti arttıkça ortaya çıkabilecek olan respiratuvar distress sendromu, plevral effüzyon akılda tutulmalıdır.⁶⁰

Fizik muayenede lokalize hassasiyetten yaygın peritonite kadar geniş bir bulgu yelpazesi mevcuttur. Bu bulgulara ek olarak inflamasyona sekonder oluşabilecek ileus ile ilişkili hipoaktif barsak sesleri ve dilate barsak ansları saptanabilir. Daha ciddi hastalarda ateş, takipne, hipoksi ve hipotansiyon gibi SIRS ile ilişkili bulguların gözlenmesi mümkün olabilir. Nadiren hastalarda periumbilikal (Cullen) veya batın yan tarafında (Grey Turner) ekimotik işaretler gözlenebilir. Bu bulgular retroperitoneal kanama ile ilişkili olabilir ve genellikle şiddetli nekrotizan pankreatite işaret eder.⁶¹

2.3.4.2. Laboratuvar Parametreleri

Daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle serum lipazı AP tanısında tercih edilir ve tek başına serum amilazı, AP tanısı için güvenilir bir şekilde kullanılamaz. AP hastalarında serum amilazı genellikle semptomların başlamasından birkaç saat sonra artar ve 3-5 gün içinde normal değerlere döner; ancak, hastaların %20'sinde başvuru esnasında normal aralıkta kalabilir.^{62,63} Serum lipazı ile karşılaştırıldığında, serum amilazı normal üst sınırın altındaki değerlere daha hızlı geri döner. Serum amilaz konsantrasyonları alkole bağlı AP ve hipertrigliseridemide normal olabilir. AP olmaksızın makroamilazemide (amilaz ve anormal immünoglobulinler arasında büyük moleküler komplekslerin oluşumu ile karakterize bir sendrom), glomerüler filtrasyon oranı azalmış hastalarda, tükürük bezinin hastalıklarında, akut apandisit, kolesistit, ileus veya barsak iskemisi, peptik ülser ve jinekolojik hastalıklar dahil enflamasyonla ilişkili eksra-pankreatik abdominal hastalıklarda serum amilaz değerleri yüksek bulunabilir.

Serum lipazı daha spesifik gibi görünmekte ve hastalık sunumundan sonra amilazdan daha uzun süre yüksek değerlerde kalmaktadır. Lipaz; böbrek hastalığı, apandisit, kolesistit ve benzeri gibi çeşitli pankreas dışı hastalıklarda da yükselir. Ek olarak belirsiz nedenlerden dolayı diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek medyan lipaz değerlerine sahip olduğu görülen diyabet hastalarında normalin 3-5 katından daha büyük bir üst sınırına ihtiyaç duyulabilir.^{64,65}

Spesifik laboratuvar belirteçleri dışında pankreatitli hastalarda üçüncü boşluğa sıvı kaybı sonucu hemokonsantrasyon ve SIRS kaynaklı lökositoz gelişebilir. Artmış kan üre azotu (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler beklenir.

C reaktif protein (CRP), interlökin-1 ve interlökin-6 salınımına yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Genelde akut faz yanıtının 6. saatinde normal sınırın üstüne çıkar ve 48. saatte pik değerine ulaşır; ilk 24-48 saatte bakılmalıdır.⁶⁶ CRP akut faz reaktanı olup, AP'ye spesifik değildir. Birçok inflamatuvar süreçte yüksek olabilmektedir. CRP'nin 150 mg/dl'den yüksek olması, şiddetli pankreatit lehine değerlendirilebilir. Özgüllüğü %73, duyarlılığı %71 olup, uzun süreli yükseklik durumunda pankreas nekrozunu işaret edebilir.⁶⁷

AP etiyojisinin tespitinde, klinik takibinde kullanılan ve tanısına yardımcı olan birçok laboratuvar testi mevcuttur. Bunlar tam kan sayımı, elektrolitler, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubinler, kolestaz enzimleri, BUN, kreatinin gibi testlerdir. Bu testler doğrudan AP tanısı koydurmaz.⁵²

2.3.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

AP hastalarını değerlendirmek için en çok çalışılan görüntüleme testi BT'dir. Ancak transabdominal USG, EUS, MRG ve MRCP dahil olmak üzere diğer görüntüleme testleri kullanılabilir.^{68,69} Pankreatit hastalarında görüntüleme safra taşlarının ve biliyer obstrüksiyonun tespiti, klinik durum net olmadığında tanı koymada, ciddiyet sınıflamasında ve komplikasyonları görmede yardım olur.^{58,70,71}

2.3.4.3.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT, hastalığın yaygınlığını belirlemek için AP şüphesi olan hastalarda kullanılan birincil görüntüleme tekniğidir.^{71,72} BT pankreasta morfolojik değişiklikleri göstermek, pankreatit tanısını koymak ve hastalığın ciddiyetini belirlemede kullanılabilir.^{58,71} Klinik sonuçların yanı sıra hastalığın ciddiyetini öngörmede kanıtlanmış tek görüntüleme yöntemidir.

Karın ağrısı ve yüksek pankreas enzimleri ile başvuran hastalarda, görüntülemelerde pankreas tamamen normal olabilir.⁷¹ Bu hastalarda, hastalığın seyri çok hafif olma eğilimindedir bu nedenle morbidite azdır ve mortalite gözlenmez.⁷¹ Bu nedenle BT'nin hasta yönetimi veya sonucu üzerinde katkısı oldukça sınırlıdır. BT semptomların başlangıcından hemen sonra yapılırsa, pankreas nekrozu gözden kaçırılabilir.^{58,70,71-73} Bu nedenle, ilk BT, glandüler veya peripankreatik yağ nekrozu gibi en önemli bulguların varlığını veya derecesini tam olarak değerlendirmeyecektir.

AP açısından atipik şiddetli karın ağrısıyla başvuran hastada ve/veya amilaz ve lipaz düzeyleri muğlak olan hastalarda BT barsak iskemisi, ileus, intestinal perforasyon ve dalak enfarktı gibi diğer tanılarda yardımcı olabilir.

2.3.4.3.2. Ultrasonografi

Transabdominal USG, AP hastalarını değerlendirirken safra taşlarının tespitinde yüksek hassasiyete sahip olduğu için çok sık kullanılır.^{58,70} Muayenenin amacı öncelikle safra taşlarını tespit etmek ve biliyer duktal dilatasyon ve / veya koledokolitiazis tanımlamaktır. Ayrıca distal koledok taşları olabilir bunu USG ile görüntülemek her zaman mümkün değildir. Pankreatitin şiddetini ve nekroz miktarını belirlenmesinde pankreas bölümlerini örten barsak gazı USG nin etkinliğini sınırlar.^{58,71}

2.3.4.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Akut pankreatit hastaları değerlendirirken MRG kullanımı kabul görmektedir.^{68,69,74-76} Diğer invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, özellikle biliyer ve pankreatik kanalları değerlendirmek için T2 ağırlıklı sekanslar ile birçok avantaj sunar. Bu avantajlar; safra ve safra kanalı taşlarını kolaylıkla görünebilir olmasıdır. Pankreas kanalı kolayca takip edilebilir ve kanaldaki bozulma kolayca farkedilebilir. Pankreas ve peripankreatik bölgeleri morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesindeki etkinliği BT ile benzer.^{68,69,77} Peripankreatik sıvı koleksiyonları değerlendiren BT'ye göre MRG daha avantajlıdır.⁷⁸ MRG pankreatit kaynaklı sıvı koleksiyonlarını diğer kistik lezyonlardan ayırt etmeye ve uygun drenaj tekniklerinin kullanılmasına yardımcı olabilir. MRG'nin bir başka avantajı radyasyon kullanmamasıdır. Acil servis ortamında sıklıkla ulaşılamaması ve görüntüleri temin etme süresinin BT'ye göre daha uzun olması, MRG'nin dezavantajları arasındadır. Ayrıca, eşzamanlı perkutan girişim MRG ile BT'de olduğu gibi kolayca gerçekleştirilemez.

2.3.4.3.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

AP'nin değerlendirilmesinde EUS ve ERCP, esas olarak koledokolitiazisi değerlendirmek ile birlikte biliyer pankreatitli hastalarda taşın çıkartılması ve anatomik anormallikleri (örn: pankreas divisum, malignite) tanımlamak için kullanılır.⁷⁹⁻⁸²

2.3.5. Tedavi

Yapılan birçok randomize çalışmada AP tedavisinde etkili bir ilaç olmadığı gösterilmiştir.^{37,58} Bununla birlikte, erken agresif intravenöz hidrasyon etkili bir müdahale olarak tanımlanmıştır. Agresif hidrasyonla ilgili tavsiyeler uzman görüşüne^{58,83,84}, laboratuvar deneylerine^{85,86}, dolaylı klinik kanıtlara^{87,88,89,90}, epidemiyolojik çalışmalara⁹¹ ve hem retrospektif hem de prospektif klinik çalışmalara dayanmaktadır.^{92,93}

2.3.5.1. Sıvı Tedavisi

AP'deki erken agresif hidrasyonun gerekçesi; kusma, azalan oral alım, sıvıların üçüncü boşluğa kaybı, solunum yoluyla artan sıvı kaybı ve diyaforez dahil olmak üzere AP'li hastaları etkileyen birçok faktörden meydana gelen sık görülen hipovoleminin gözlemlenmesidir. Ek olarak, araştırmacılar, mikroanjiyopatik etkilerin ve pankreas ödeminin bir kombinasyonunun kan akışını azalttığını, artan hücre ölümüne, nekroza ve pankreas enzimlerinin salgılanmasına yol açtığını varsaymaktadır. İnflamasyon da vasküler geçirgenliği artırır, üçüncü boşluk sıvı kayıplarının artmasına ve pankreas parankimal nekrozunun artmasına ve hücre ölümüne yol açan pankreasın hipoperfüzyonunun kötüleşmesine neden olur.⁹⁴ Erken agresif intravenöz sıvı resüsitasyonu, pankreas nekrozu gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi için mikro ve makro dolaşım desteği sağlar.⁸³ AP'nin tedavisinin erken evrelerinde (ilk 24 saat içinde) yapılan hidrasyon ile ilgili çalışmalar hem morbidite hem de mortalitede düşüş olduğunu göstermiştir.^{92,95,96}

İyi tasarlanmış prospektif randomize bir çalışmada, laktatlı ringer solüsyonuyla yapılan hidrasyon daha faydalı görünmekte ve normal (%0,9) salin alan hastalara karşılaştırıldığında daha az SIRS gelişimine neden olduğu izlenmiştir. AP'de, normal serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında, sıvı resüsitasyonunda pH'ı daha dengeli laktatlı ringer solüsyonunun kullanılmasının ilave teorik faydaları vardır. Düşük pH tripsinojeni aktive eder, asiner hücrelerin yaralanmaya karşı daha duyarlı olmasını sağlar ve deneysel çalışmalarda yerleşik AP'nin şiddetini artırır. Her ikisi de izotonik kristalloid çözeltiler olmasına rağmen, büyük miktarlarda verilen normal salin, normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoz gelişimine yol açabilir.⁹³ Erken agresif hidrasyon yaparken yaşlılar ve kardiyak ve/veya renal hastalık öyküsü olan belirli hasta gruplarında, volüm yüklenmesi, akciğer ödemi ve abdominal kompartman sendromu gibi komplikasyonlardan kaçınmak için dikkatli olunmalıdır.⁹⁷

2.3.5.2. Antibiyoterapi

Enfekte nekroz gibi pankreatik veya pnömoni, kolanjit, bakteriyemi gibi ekstrapankreatik enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar AP'li hastalarda morbidite ve mortalitenin majör nedenidir. Birçok enfeksiyon hastane kaynaklıdır ve bunların mortalite üzerinde önemli bir etkisi olabilir.⁹⁸ AP seyirinde erken dönemde ortaya çıkabilen SIRS ile ilişkili ateş, taşikardi, taşipne ve lökositoz sepsis sendromundan ayırt edilemez. Bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde, enfeksiyonun kaynağı araştırılırken antibiyotik verilmelidir.⁵⁸ Bununla birlikte, kan ve diğer kültürlerin negatif olduğu ve enfeksiyon kaynağı tespit edilmediği zaman antibiyotikler kesilmelidir.

Klinik çalışmalarda pankreas nekrozuna nüfuz ettiği ve kullanıldığı gösterilmiş antibiyotikler karbapenemler, kinolonlar, metronidazol ve yüksek doz sefalosporinlerdir.^{84,99,100} Mevcut literatüre dayanarak, steril nekrozu olan hastalarda (şiddetli hastalığı olduğu tahmin edilse bile) enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.¹⁰¹ Enfeksiyonun önlenmesinden ziyade, nekrotizan AP'li hastalarda antibiyotiklerin rolü enfekte nekrozu tedavi etmektir. Tek başına antibiyotiklerin enfeksiyonun çözülmesini sağlayabileceği ve bazı hastalarda ameliyattan tamamen kaçınabileceğini gösteren çoklu raporlar ve vaka serileri bulunmaktadır.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Antifungal ajanların profilaktik veya terapötik antibiyotiklerle birlikte rutin olarak verilmesi önerilmemektedir.¹⁰⁶

2.3.5.3. ERCP

AP'de ERCP'nin rolü koledokolitiazisin yönetimi ile ilgilidir.⁸⁴ AP'ye neden olan çoğu safra taşı duodenuma kolayca geçer ve dışkıda kaybolur.¹⁰⁷ Bilirubinde yükselme ile kendini gösteren ısrarlı bir safra kanalı taşı şüphesi olmadıkça rutin ERCP uygun değildir. Bununla birlikte az sayıda hastada persistan koledokolitiazis, pankreas ve/veya biliyer kanal obstrüksiyonuna yol açarak ciddi AP ve/veya kolanjit oluşmasına neden olabilir. AP'li hastalarda kanaldaki safra taşlarının çıkarılması bu komplikasyonların gelişme riskini azaltabilir. Başvurudan sonraki 24 saat içinde yapılan ERCP biliyer sepsis ile komplike olan AP'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltır. Artmış bilirubin düzeyleri ve diğer sepsis işaretleri yokken dilate safra kanalı, ana safra kanalında taş varlığına işaret edebilir ancak kolanjit ile karıştırılmamalıdır.¹⁰⁸

2.3.5.4. Cerrahi

Hafif AP olan ve safra kesesinde taş saptanan hastalarda, AP'nin tekrarını önlemek için taburcu edilmeden önce kolesistektomi yapılmalıdır. Nekrotizan biliyer AP'li bir hastada, enfeksiyonu önlemek için, aktif inflamasyon azalınca ve sıvı koleksiyonları çözülene veya stabilize olana kadar kolesistektomi ertelenir.^{109,110} Hafif AP'li ve normal bilirubinli hastalar intraoperatif kolanjiyografi ile laproskopik kolesistektomi yapılabilir ve kalan safra kanalı taşları postoperatif veya intraoperatif ERCP ile tedavi edilebilir. Yaşlılar ve/veya şiddetli komorbid hastalığı olanlar gibi ameliyat edilemeyecek hafif AP'li hastalarda, tek başına biliyer sfinkterotomi, AP ataklarını azaltmada etkili bir yol olabilir.⁵⁸ Asemptomatik psödokistler ve pankreatik ve/veya ekstra-pankreatik nekroz, büyüklüğü, lokalizasyonu ve/veya uzanımından bağımsız olarak müdahaleyi zorunlu kılmaz. Klinik olarak stabil olan hastalar için enfekte nekrozun ilk tedavisi, inflamatuvar reaksiyonun daha iyi organize olmasını sağlamak için antibiyotik verilmesidir. Hasta iyileşmiyorsa ve enfekte nekroz çözülmediyse, endoskopik, radyolojik, video yardımcı retroperitoneal, laparoskopik yaklaşım veya bunların kombinasyonu ile minimal invaziv nekrozektomi veya nekroz duvarla kaplandıktan sonra açık cerrahi önerilir.^{111,112-115} Enfekte nekrozu olan semptomatik hastalarda, minimal invaziv nekrozektomi yöntemleri tercih edilir.¹¹¹

2.3.5.5. Beslenme

AP'li hastalara, pankreasın dinlenmesi için ağızdan hiçbirşey almaması önerilir.³⁷ Klinik ve deneysel çalışmalar, barsak istirahatinin barsak mukozal atrofisi ile ilişkili olduğunu ve barsaktan bakteriyel translokasyon nedeniyle artmış enfektif komplikasyonları olduğunu göstermiştir. Yapılan birçok çalışma, AP seyri sırasında erken ağızdan beslenen hastaların hastanede kalış sürelerinin kısaltıldığını, kontaminasyon gibi komplikasyonların azaldığını, morbiditenin ve mortalitenin azaldığını göstermiştir.^{116,117-120} Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hafif AP'li hastalarda kısa sürede oral beslenmeye geçmenin güvenli olduğunu göstermiştir.¹²¹ Düşük yağlı katı diyetin sıvılara göre daha güvenli olduğu ve daha fazla kalori sağladığı gösterilmiştir.¹²² Benzer şekilde, diğer randomize çalışmalarda, yumuşak bir diyetle oral beslenmenin sıvılara kıyasla hastanede kalış süresini kısalttığı bulunmuştur.^{123,124} Bu çalışmalara dayanarak, hafif AP'de uygulanan oral beslemelerin sıvı gıdalarla başlaması ve kademeli bir şekilde artması gerekmez, ancak hastanın iyileştiği görüldüğü zaman düşük tortulu, az yağlı, yumuşak bir diyetle beslenmeye başlanabilir.

Hafif ve şiddetli AP'li hastalarda; enteral yol mevcut olmadığında, tolere edilemediğinde veya kalori gereksiniminin karşılanmaması gibi durumlar dışında total parenteral beslenmeden kaçınılmalıdır. Total parenteral beslenmenin enfeksiyöz ve diğer komplikasyonlarla ilişkili olduğunu gösteren birçok randomize çalışma vardır.^{119,125,126,127,128} Enteral beslenme barsak mukozal bariyerini koruduğu ve pankreas nekrozuna neden olan bakteriyel translokasyonunu engellediği için, enfekte nekrozu önleyebilir.^{119,120}

Nazogastrik (NG) tüp beslemesi üzerine yapılan sistematik bir derleme, NG beslenmenin, şiddetli AP olan hastalarda güvenli ve iyi tolere edildiğini göstermiştir.¹¹⁸ NG beslenmenin, aspirasyon riskini artırdığı yönünde bazı raporlar vardır. Bu nedenle enteral nütrisyon alan AP hastaları daha dik pozisyonda takip edilmeli ve aspirasyon önlemleri alınmalıdır. Nazojejunal (NJ) beslemeye kıyasla, NG tüp yerleştirme işlemi çok kolaydır, AP'li hastalarda, özellikle yoğun bakım ortamında önemlidir. NJ tüp yerleşimi girişimsel radyoloji veya endoskopi gerektirir ve pahalı olabilir. Bu nedenlerden dolayı NG tüp besleme tercih edilmelidir.¹²⁹

2.3.6. Akut Pankreatitte Prognoz Belirteçleri

2.3.6.1. Modifiye Atlanta Kriterleri

AP heterojen bir hastalık grubu olup, şiddetli seyreden hasta grubunda önemli oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla, başvuruda hangi hastaların şiddetli bir seyri olacağını bilmek ve agresif tedavi gerektiren kritik hastaları belirlemek, kalıcı organ yetmezliği ve komplikasyonların gelişme riskini öngörmek açısından önem taşır.¹³⁰

Modifiye Atlanta Kriterleri'nde, pankreatit iki alt grupta tanımlanmıştır:

(1) Akut interstisyel/ödematöz pankreatit vakaların %80-90'ını oluşturur ve BT'de nekrotik doku olmadan inflamatuvar değişimler ile tanımlanır. (2) Akut nekrotizan pankreatit BT'de pankreatik nekroz ve/veya peripankreatik inflamasyon ile ilişkilendirilmiş daha agresif seyirli alt tip olarak tanımlanır. Ancak gerek bu tanımlamanın organ yetmezlikleri ile doğrudan ilişkisinin olmaması, gerek de literatürde bazı uyuşmazlıkların doğmasından ötürü 2012 Modifiye Atlanta Kriterleri'nde pankreatit şiddeti iki kategori dışında üç ana grupta yeniden tanımlanmıştır: Hafif, orta şiddette ve şiddetli pankreatit⁸ (**Çizelge 3**)

Çizelge 3 - Modifiye Atlanta Kriterleri

1.Hafif Şiddette AP

Organ yetmezliği yok, lokal veya sistemik komplikasyonlar yok

2.Orta Şiddette AP

48 saatten kısa süren organ yetmezliği veya persistan organ yetmezliği olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyon varlığı

3.Şiddetli AP

48 saatten uzun süren bir veya birden fazla organ yetmezliği (renal, kardiyovasküler veya pulmoner)

Modifiye Atlanta Kriterleri'nde organ yetmezliği; şok (sistolik kan basıncı <90 mm Hg), pulmoner yetmezlik ($PaO_2 < 60$ mm Hg), böbrek yetmezliği (rehidrasyondan sonra kreatinin > 2 mg/dl) ve/veya GIS kanama (> 500 ml kan kaybı / 24 saat) durumlarından herhangi birinin olması şeklinde tanımlanmıştır.⁵⁸

Hafif akut pankreatit genellikle en geç bir haftada tamamen iyileşen, sıklıkla da görüntüleme ihtiyacı olmayan ve mortalitenin oldukça nadir olduğu grubu oluşturmaktadır.¹³¹ Orta şiddette pankreatit grubunun hastaların %15-20'sini oluşturduğu ve bu grupta mortalitenin %10'lara ulaşabildiği ve yakın izlem gerektirdiği ifade edilmiştir.¹³² Şiddetli pankreatit ise tüm hastaların %10'undan azını oluşturmakla beraber erken ve geç dönem komplikasyonlar ile mortalite %35- 50 arasında değişebilmektedir.¹³³

2.3.6.2. BISAP Skoru

2000'li yıllarda klinik faktörleri kullanarak daha kolay kullanıma sahip olacak ve 48 saat bekleme zorunluluğu olmayacak bir skorlama geliştirme çalışmaları sonucunda BISAP skoru oluşturulmuştur. BISAP skoru geniş hasta kohortlarında mortaliteyi göstermesi açısından geçerli bulunmuştur.⁸⁶ Beş faktörden oluşan BISAP skoru, orijinal çalışmasına göre en az üç faktörün başka çalışmalara göre ise iki faktörün varlığı ile pozitif kabul edilmektedir (**Çizelge 4**). Üç ve üzerinde skora sahip hastalarda, mortalite açısından duyarlılığı %56, özgüllüğü %91 olarak saptanmıştır.¹³⁴ BISAP hasta başı hesaplaması hedefiyle yapılmış olsa dahi, BUN düzeyi ve SIRS kriterlerinin de dahil edilerek hesaplanmasında laboratuvar bulguların da varlığı gereklidir.

Çizelge 4 - BISAP skoru

İlk 24 saat içerisinde

Yaş > 60

BUN > 25 mg/dL

SIRS bulguları

Plevral effüzyon

Mental bozukluk (GKS < 15)

SIRS, sepsisli hastalarda yaygın olarak izlenir ve tanı sürecinin önemli bir bileşeni olan SIRS, enfeksiyonun neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olan hastaları tanımak için değerli bir terimdir. SIRS kriterleri Çizelge 5’te sunulmuştur.¹³⁵

Çizelge 5 - SIRS kriterleri

Ateş >38°C veya <36°C

Kalp hızı >90/dk

Solunum sayısı > 20/dk veya pCO₂<32 mmHg

Lökosit >12.000/mm³ veya <4.000/mm³ veya >%10 immatür nötrofil

2.3.6.3. Ranson Skoru

Ranson skoru, AP ciddiyetini ve ölüm oranını tahmin etmek için kullanılır. Orijinali 11 faktörden oluşan Ranson skoru, daha sonra revize edilerek biliyer pankreatitli hastalarda kullanılmak üzere 10 faktör olarak tanımlanmıştır¹³⁶ (Çizelge 6). Faktörlerden beşi hastanın başvuru anında, beşi ise 48. saatinde değerlendirilmektedir. Laboratuvar bulgularından yaş, glukoz, lökosit, AST ve LDH başlangıçta değerlendirmeye alınmakta, 48. saatte ise dinamik değişiklikler (hematokrit düşüşü, kalsiyum düzeyi, baz defisiti, sıvı kaybı, BUN artışı) değerlendirilmektedir.

Çizelge 6 - Biliyer pankreatit için Ranson skorlaması

Başvuru anında	48.saatte
Yaş > 70	BUN artışı > 2mg/dL
Glukoz > 220 mg/dL	Baz açığı > 5mEq/L
Lökosit > 18.000 /mm ³	Hematokrit düşüşü > %10
AST > 250 U/L	Kalsiyum < 8 mg/dL
LDH > 400 U/L	Sıvı kaybı > 4 L

Alkolik pankreatitin ciddiyetini değerlendirmek için 11 parametrelilikriterler kullanılır.¹³⁶
(Çizelge 7)

Çizelge 7 - Alkolik pankreatit için Ranson skorlaması

Başvuru anında	48.saatte
Yaş > 55	BUN artışı > 5mg/dL
Glukoz > 200 mg/dL	Baz açığı > 4mEq/L
Lökosit > 16.000 /mm ³	Hematokrit düşüşü > %10
AST > 250 U/L	Kalsiyum < 8 mg/dL
LDH > 350 U/L	Sıvı kaybı > 6 L
	PaO ₂ < 60 mmHg

- **0 - 2 puan:** % 1-2 mortalite
- **3 - 4 puan:** %15 mortalite
- **5 - 6 puan:** %40 mortalite
- **7 -11 puan:** neredeyse % 100'e yakın mortalite şeklinde yorumlanır.

Ranson kriterlerinin bir sınırlaması, duyarlılık ve özgüllük açısından diğer skorlama sistemlerine göre daha zayıf olmasıdır. 110 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde, Ranson skorunun ayırım gücü düşük bulunmuştur.¹³⁷ Ayrıca skorlama 48 saat sınırlandırması getirdiği için de eleştirilmiştir.

2.3.6.4. Glasgow-Imrie Skoru

Glasgow skoru olarak da bilinir, sekiz laboratuvar kriterini ve hastanın yaşını içerir. Bu puanlama sistemi sadece başvurudan sonraki 48. saatte hesaplanabilir. Kullanılan sınır değer 3 olduğu için, 3 ve üzeri puan alanlar şiddetli pankreatit için yüksek riskli olarak sınıflandırılır^{67,127,138} (**Çizelge 8**). Glasgow-Imrie skoru duyarlılık ve özgüllük açısından Ranson skorlamasından düşük bulunmuştur.¹³⁹

Çizelge 8 - Glasgow-Imrie skorlaması

48.saatte	
Yaş >55	PaO ₂ < 60 mmHg
Lökosit > 15.000/mm ³	Glukoz >180 mg/dL
Kalsiyum < 8 mg/dL	AST >200 U/L veya LDH >600 U/L
BUN > 45 mg/dL	Albumin < 3.2 g/dL

2.3.6.5. HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)

Düşük riskli hastaların başvuru anında hızlı şekilde tanımlanabilmesi için retrospektif verilerden ortaya konulan HAPS skoru, YBÜ ihtiyacı olan şiddetli pankreatit hastalarını ekarte etmek amacıyla tanımlanmıştır.⁵⁹ HAPS skorunda yer alan üç faktörden herhangi birinin mevcut olmaması (**Çizelge 9**), %97 özgüllük ile pankreatik nekroz, diyaliz ihtiyacı, solunum desteği ve ölüm ihtimalinin olmadığı gösterir.¹⁴⁰

Çizelge 9 - HAPS skoru

Başvuru anında

Peritonit (defans veya rebound hassasiyet)

Kreatinin > 2 mg/dL

Hematokrit (erkeklerde ≥ 43 , kadınlarda %39,6)

2.3.6.6. Balthazar Skoru

Balthazar, 2002 yılında nekroz derecesine ve pankreas morfolojik değişikliklerine dayanan bir şiddet sınıflandırma yöntemi yaratmıştır.⁷¹ Balthazar skoru, akut pankreatitin derecelendirilmesinde BT şiddet indeksi içinde bir alt skorlamadır. Bu puanlama sistemi en fazla 10 puana sahiptir ve puanları 6'dan büyük olan hastalar daha yüksek komplikasyon ve ölüm oranına sahiptir.^{67,133,141,142} Balthazar skorlaması **Çizelge 10**'da sunulmuştur.

Çizelge 10 - Balthazar skorlaması

Normal pankreas	0 puan
Pankreas boyutlarında artma	1 puan
Pankreas dokusu ve peripankreatik yağlı dokuda inflamatuvar değişiklikler	2 puan
Düzenli sınırlı, tek sıvı koleksiyonu	3 puan
Düzensiz sınırlı, 2 ya da daha fazla sıvı koleksiyonu	4 puan

2.3.6.7. APACHE II Skoru

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngörme amacıyla kullanılan APACHE II skoru pankreatitte de benzer amaçla kullanılmıştır. APACHE II skorunda fizyolojik ölçümlerin yanı sıra yaş ve komorbiditelerin ek puanları mevcut olup en son oluşan skor da altta yatan hastalığa göre bir düzeltme faktörü ile katsayı oluşturularak nihai bir mortalite tahmini oluşturulmaktadır (**Çizelge 11**). Sınır değeri olarak literatürde 8 puan ön plana çıkmaktadır. 8 puandan düşük hastalarda yüzde 4'ten az mortalite izlenmekte iken ve 8 veya daha fazla

skorlarda yüzde 11 ile 18 mortalite izlenmektedir. Avantajı günlük olarak tekrarlanabilir olmasıdır ve günlük azalan değerlerin hafif pankreatit ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak APACHE II skorunun kullanımı karmaşık ve zahmetlidir, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapmaz ve ilk 24 saatte kötü bir prediktif değeri vardır.⁵⁸ APACHE II skorlaması **Çizelge 11**'de verilmiştir.

Çizelge 11 - APACHE II Skorlaması

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal sıcaklık (°C)	>41	39-40,9		38-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
OAB (mm/Hg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Nabız (dk)	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Solunum sayısı (dk)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksijenizasyon(mL /dk)	>500	350-49	200-349		<200				
pO ₂ (mm/Hg)					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,3-7,49		7,25-7,3	7,15-7,2	<7,15
Na (mmol/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K ⁺ (mmol/L)	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Kreatinin (mg/dL)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Lökosit (10 ³ /mL)	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Yaş									
Yaş aralığı									Puan
< 44									0
45-54									2
55-64									3
65-74									5
>75									6
Kronik Hastalıklar									
Ciddi Organ Yetmezliği Öyküsü									Puan
Opere Olmayan Hasta									5
Acil Postoperatif Hasta									5
Elektif Postoperatif Hasta									2

OAB:Ortalama arteriyel basınç

2.3.7. Akut Pankreatite Bağlı Komplikasyonlar

AP'nin komplikasyonları inflamasyona sekonder lokal komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.¹⁴³ (Çizelge 12)

Çizelge 12 - Akut pankreatitin komplikasyonları

Lokal	Sistemik
Steril/enfekte nekroz	Solunum yetmezliği (ARDS)
Abse	Böbrek yetmezliği
Psödokist	Şok
Sıvı koleksiyonu	Hiperlisemi
Splenik enfarkt	Hipokalsemi
İleus	Yağ nekrozu
GIS kanama	Dissemine İnvasküler Koagülasyon

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu retrospektif, gözlemsel araştırma Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Erişkin Acil Servisine 1 Ocak 2007 ve 31 Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran ve hafif ve orta şiddette akut pankreatit tanısı almış olan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.06.2019 tarihinde KÜ GOKAEK 2019/275 proje numarası ile onay alındı. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ait verilere hastane elektronik veri tabanı ve hasta dosyalarından ulaşıldı.

3.2. Hasta Seçimi

Dahil Etme Kriterleri: 01/01/2007-31/08/2017 tarihleri arasında acil serviste akut pankreatit tanısı alan, 18 yaş üstündeki hafif ve orta akut pankreatit olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama Kriterleri: Acil serviste akut pankreatit tanısı net olarak konulamamış ve veri eksikliği sebebiyle bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.3. Araştırma Protokolü

Veri toplamak için hastanenin elektronik kayıt sistemi olan NUCLEUS üzerinden 01.01.2007-31.08.2017 tarihleri arasında acil servise başvurmuş olan ve ICD-10'da K85 (Akut Pankreatit) tanı kodu girilen tüm hastalar taranarak hasta popülasyonu oluşturuldu. Hastalara ait TC kimlik numarası veya dosya numarası ile hastane elektronik veri tabanından ulaşılan bilgilere ek olarak hastane arşivinden acil servis dosyaları ve gastroenteroloji servisine yatışı yapılan hastaların epikrizleri kullanıldı. Hastaların komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaç bilgilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. Hasta dosyalarında özellikle varlığı vurgulanmamış olan semptomlar yok olarak kabul edildi. Hastaların acil servise başvuru anındaki vital bulgularına (ateş, solunum sayısı, nabız, parmak ucu saturasyon, kan basıncı) ve acil serviste aldıkları tedavi bilgisine, hastaların acil servis dosyalarındaki hemşire gözlem formundan ulaşıldı. Laboratuvar sistemi üzerinden hastaların; glukoz, kreatinin, BUN, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, bilirubin, amilaz, lipaz, CRP, albümin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, pTT, pT, INR, lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve alındıysa kan gazı

sonuçlarına bakıldı. Hastaların karın muayenesinde; abdominal hassasiyet, defans/rebound varlığı, Cullen/Grey-Turner işareti olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların operasyon öyküsü olarak batın içi cerrahi girişimi olup olmadığı dikkate alındı. ERCP işlemi son 1 hafta içerisinde uygulanan hastaların ERCP öyküsü olduğu kabul edilmiştir. Alkol kullanımı için belirli miktar ve süre sınırlaması yapılmadan hastanın aktif olarak alkol tüketiminin olup olmadığı bilgisinden yararlanıldı. Ayrıca hastanenin radyoloji görüntü paylaşım aracı olan PACS sistemi üzerinden hastaların mevcut başvurusu esnasında yapılmış olan akciğer grafisi, BT, USG ve MRG sonuçlarına ulaşıldı. Akciğer grafileri araştırmacı tarafından yorumlandı. Diğer görüntüleme yöntemleri ise radyoloji uzmanlarının kesin raporlarına dayanarak değerlendirildi. Veriler araştırmacı tarafından oluşturulan araştırma olgu formlarına ayrı ayrı kaydedildi. Elde edilen veriler sonucunda hastaların BİSAP skorları hesaplandı. Hastaların hastanede yatış süreleri acil servise kabulünden itibaren gastroenteroloji servisinden veya acil servisten taburculuğu arasındaki süre hesaplanarak kaydedildi. Hastaların 30 günlük mortalitelerine, 30 gün sonrasında hastaneye tekrar başvurusu olup olmamasına göre değerlendirilirken, bu bilgiye ulaşılamayan hastalar için ise Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) kullanılarak hastaların ölüm tarihi bilgileri elde edildi.

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Bu çalışmanın amacı acil serviste Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre hafif ve orta şiddette AP tanısı alan hastaların 8 gün ve üzeri olarak tanımladığımız uzamış hastane yatışını öngören parametreleri belirlemektir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada verilerin analizi SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılması için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ortanca ve çeyreklikler aralığı ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare ve Fisher's exact testleri uygulandı, bu veriler sayı ve yüzdelerle ifade edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmada uzun süreli hastane yatışının bağımsız prediktörlerinin tayini için çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Çok değişkenli modelin oluşturulması için, acil servise hastaların başvurusunda değerlendirilen değişkenler arasındaki farklara bakıldı. Hipotez testleri sonucunda, uzun süreli hastane yatışı yönünden istatistiksel olarak anlamlı

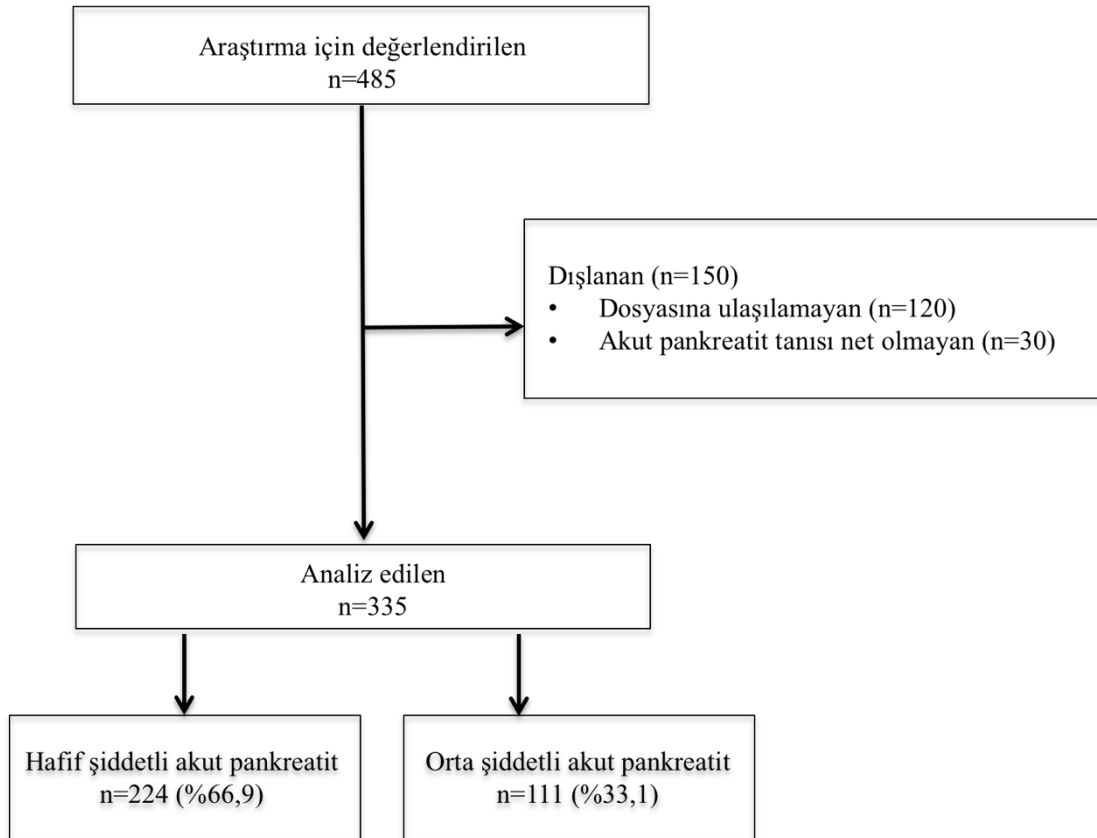
olduğu ($p < 0.05$) saptanan değişkenlerin çok değişkenli analize dahil edilmeleri planlandı. Bu değişkenlerle de bir korelasyon matrisi oluşturularak, birbiriyle korele olan ($r > 0.5$) değişkenlerden etki büyüklüğü daha yüksek olan değişken çok değişkenli analize dahil edildi. Çok değişkenli analizde etki büyüklükleri, odds oranı (OR) ve %95'lik güven aralığı ile ifade edildi. Modelin fit olup olmadığının analizi için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Araştırma için 1 Ocak 2007 - 31 Ağustos 2017 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Acil Servise başvuran 491 AP hastasının dosyası geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan 6 hasta Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre şiddetli pankreatit tanımına uyduğu için tamamen değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirme için 485 hasta incelendi. Toplam 120 hastanın dosyasına hastane arşiv sisteminden ulaşılamadı. AP tanısı net olmayan 30 hasta çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 335 hastanın verilerine ulaşıldı ve bu hastaların analizi yapıldı. Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre, hastaların 224'ü (%66,9) hafif şiddette akut pankreatit olarak sınıflanırken, 111'i (%33,1) orta şiddette akut pankreatit olarak sınıflandı (Çizim 1).

Çizim 1 - Araştırma akış şeması



Hastaların en sık başvuru şikayeti karın ağrısıydı ve 323 hasta (%96,4) bu şikayetle acil servise başvurdu. Bunun dışında en sık görülen başvuru şikayetleri olarak; 232 hastada (%65,3) bulantı, 45 hastada (%13,4) ateş saptandı.

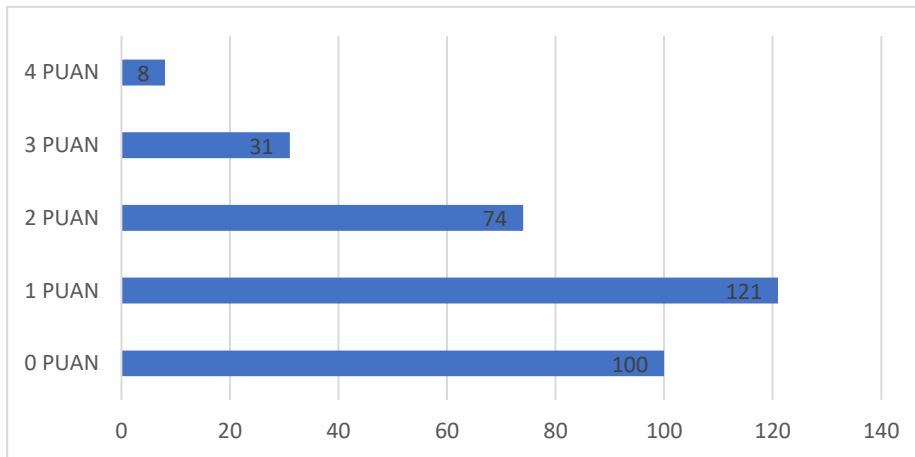
Hafif ve orta şiddette akut pankreatitten dolayı ölen iki hasta vardı:

Birinci hasta, bilinen diyabet, hipertansiyon ve intrakraniyal kanama öyküsü olan 72 yaşında kadındı. Akut böbrek yetmezliği tablosu gelişen hastada etiolojide biliyer pankreatit saptandı. Hastaya gastroenteroloji servisinde yatışı sırasında ERCP uygulandı. Acil serviste toplamda 5000 mL normal salin alan hastaya antibiyotik tedavisi başlandı. Hafif şiddette pankreatit olan hastanın BISAP skoru 3 ve hastanede yatış süresi 1 hafta idi.

İkinci hasta, bilinen diyabet, akciğer kanseri ve beyin metastazı olan 60 yaşında erkekti. Etiolojide biliyer pankreatit saptanan hasta acil serviste toplamda 2000 mL normal salin ve antibiyotik tedavisi aldı. Hafif şiddette pankreatit olan hastanın BISAP skoru 2 idi ve hastanede yatış süresi 16 gündü. Beyin metastazı nedeniyle kraniyal radyoterapi alan hastanın takiplerinde CRP'si gerilemedi. Bilinç bulanıklığı gelişen hastada INR değeri uzadı ve bilirubin değerleri yükseldi. Plevral effüzyonu olan hastanın takipnesi gelişip satürasyonu düşünce hasta yoğun bakım ünitesine transfer edildi.

Hastaların 198'inde (%59,1) biliyer pankreatit tespit edilirken, 45 hastada (%13,4) ERCP sonrası pankreatit, 7 hastada (%2,1) alkole bağlı pankreatit geliştiği görüldü. Hastaların median BISAP skorları 1 (0-2) olarak bulundu; hastaların BISAP skorlarına göre dağılımı **Çizim-2'**de sunuldu. Hastaların BISAP skorlarına göre dağılımı incelendiğinde 8 hastanın BISAP skoru 4 puan, 31 hastanın 3 puan, 74 hastanın 2 puan olarak hesaplandı. BISAP skoru 1 puan olan 121 hasta varken 0 puan olan hasta sayısı 100 olarak bulundu.

Çizim 2 - BISAP Skorlarının Dağılımı



Analize dahil edilen 335 hastadan kısa yatış süresi olanların ortancası 5 gün (IQR:3-7), uzun yatış süresi olanların ortancası 11 gün (IQR:9-15) olarak bulundu. Hastanede kısa yatış süresi (KYS) olan 165 hasta olup, bu hastaların yaş ortancası 54 (IQR:38-67) iken, uzun yatış süresi (UYS) olan 170 hastanın yaş ortancası ise 58 (IQR:45-73) idi. Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) olan hastalarda uzun yatış süresi KKY olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (p=0.047).

Hastaların özgeçmiş özellikleri, kronik hastalıkları ve operasyonları **Çizelge-13**'te sunuldu. UYS olan hastaların KYS olan hastalara kıyasla daha ileri yaşa sahip olduğu görüldü (p=0.010).

Çizelge 13 - Hastaların temel özgeçmiş özellikleri, kronik hastalık ve operasyonları

	Kısa yatış süresi n=165	Uzun yatış süresi n=170	p değeri
Yaş	54 (38-67)	58 (45-73)	0.010
Erkek cinsiyet	62 (%37.6)	76 (%44.7)	0.185
Diyabetes mellitus	26 (%15.8)	33 (%19.4)	0.380
Hipertansiyon	55 (%33.3)	72 (%42.4)	0.089
Koroner arter hastalığı	18 (%10.9)	20 (%11.8)	0.805
KKY	4 (%2.4)	12 (%7.1)	0.047
Hiperlipidemi	11 (%6.7)	9 (%5.3)	0.596
Kronik karaciğer hast.	1 (%0.6)	2 (%1.2)	1.000
Sistemik lupus eritematozus	1 (%0.6)	1 (%0.6)	1.000
Inflamatuvar barsak hast.	1 (%0.6)	0 (%0.0)	0.493
Geçirilmiş pankreatit	23 (%13.9)	19 (%11.2)	0.445
Pankreatik malignite öyküsü	4 (%2.4)	2 (%1.2)	0.443
ERCP öyküsü	23 (%13.9)	22 (%12.9)	0.789
Operasyon öyküsü	47 (%28.5)	48 (%28.2)	0.960
Batın travması öyküsü	1 (%0.6)	0 (%0.0)	0.493
Alkol kullanımı	6 (%3.6)	10 (%5.9)	0.335

Hastaların kullandıkları ilaçların bilgisine acil servisteki dosyalarından ve gastroenteroloji servise yatışı yapılan hastaların epikrizlerinden ulaşıldı. Anti-aritmik ilaç olarak kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker, steroid olarak ise oral metilprednizolon ya da deksametazon kullanımı esas alındı. Hastaların kullandığı ilaçlar arasından diüretikler uzun hastane yatışı ile ilişkili bulundu (p=0,002). Hastaların ilaç kullanım öyküleri **Çizelge-14**'te sunuldu.

Çizelge 14 - Hastaların ilaç kullanım öyküleri

	Kısa yatış süresi n=165	Uzun yatış süresi n=170	p değeri
ACEi / ARB	32 (%19.4)	50 (%29.4)	0.033
Anti-aritmik	27 (%16.4)	39 (%22.9)	0.130
OAD	13 (%7.9)	21 (%12.4)	0.175
Statin	10 (%6.1)	11 (%6.5)	0.877
NSAİİ	7 (%4.2)	9 (%5.3)	0.652
Steroid	3 (%1.8)	1 (%0.6)	0.365
Diüretik	8 (%4.8)	26 (%15.3)	0.002
Kemoterapötik	3 (%1.8)	3 (%1.8)	1.000
Parasetamol	0 (%0.0)	2 (%1.2)	0.499

ACEi: Angiotensin Converting Enzyme inhibitor

ARB: Angiotensin Receptör Blocker

OAD: Oral anti-diyabetik ilaç

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç

Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımları incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (**Çizelge 15**).

Çizelge 15 - Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımları

	Kısa yatış süresi n=165	Uzun yatış süresi n=170	p değeri
Karın ağrısı	159 (%96.4)	164 (%96.5)	0.958
Bulantı	112 (%67.9)	120 (%70.6)	0.591
Ateş	18 (%10.9)	27 (%15.9)	0.182
İştahsızlık	24 (%14.5)	20 (%11.8)	0.451
Kabızlık	16 (%9.7)	16 (%9.4)	0.929
İshal	4 (%2.4)	7 (%4.1)	0.385
Göğüs ağrısı	3 (%1.8)	7 (%4.1)	0.337
Melena	2 (%1.2)	2 (%1.2)	1.000
Hematemez	2 (%1.2)	1 (%0.6)	0.618
Dispne	1 (%0.6)	4 (%2.4)	0.372
Bilinç değişikliği	1 (%0.6)	0 (%0.0)	0.493

Hastaların acil serviste alınan vital bulguları değerlendirildiğinde her iki grup için değerler benzer bulunmuştur (**Çizelge 16**).

Çizelge 16 - Hastaların vital bulguları

	Kısa yatış süresi n=165	Uzun yatış süresi n=170	p değeri
Ateş (°C)	36.4 (36.0-36.8)	36.4 (36.0-36.8)	0.525
Nabız (/dk)	84 (72-96)	86 (76-97)	0.091
Solunum sayısı (/dk)	24 (20-25)	24 (22-26)	0.668
Sistolik kan basıncı (mm-Hg)	137 (120-158)	142 (125-159)	0.214
Diastolik kan basıncı (mm-Hg)	80 (69-90)	81 (73-93)	0.064
Saturasyon (%)	97 (96-99)	97 (95-98)	0.636

Hastaların fizik muayenelerinde en sık görülen bulgu her iki grupta da abdominal hassasiyet idi. UYS olan grupta sadece iki hastada Cullen/Grey-Turner bulgusu mevcuttu. Ağrının

başlangıç süresi de her iki grupta da farklılık göstermedi. Görüntülemelerde biliyer patoloji saptanan hasta sayısı ve acilde uygulanan total intravenöz sıvı miktarı UYS olan grupta daha fazlaydı. UYS olan hastalarda BISAP skoru daha yüksekti ($p<0.001$). Hastaların muayene bulguları, acil serviste uygulanan tedavileri ve BISAP skoru **Çizelge 17**'de sunuldu.

Çizelge 17 - Hastaların klinik özellikleri ve uygulanan tedaviler

	Kısa yatış süresi n=165	Uzun yatış süresi n=170	p değeri
Abdominal hassasiyet	154 (%93.3)	158 (%92.9)	0.887
Abdominal defans	50 (%30.3)	58 (%34.1)	0.455
Abdominal rebound	15 (%9.1)	20 (%11.8)	0.424
Grey-Turner işareti	0 (%0.0)	2 (%1.2)	0.499
Görüntülemelerde biliyer patoloji	108 (%65.5)	128 (%75.3)	0.048
Ağrının başlama süresi	24 (12-72)	24 (12-72)	0.686
Acilde uygulanan total iv sıvı	1700 (1050-3250)	2100 (1100-3300)	0.041
Acilde uygulanan antibiyoterapi	54 (%32.7)	64 (%37.6)	0.346
Acilde tekrarlayan analjezi ihtiyacı	23 (%13.9)	36 (%21.2)	0.082
BISAP skoru	1 (0-1)	1 (1-2)	<0.001

Hastalara ait hemogram, biyokimya ve hemostaz sonuçları **Çizelge 18**'de sunuldu. BUN ve kreatinin değerleri UYS olan hastalarda KYS olan hastalara kıyasla daha yüksek bulundu. Koagülometrik testlerden aPTT ise kısa yatış süresi olan grupta daha uzun bulundu.

Çizelge 18 - Hastalara ait hemogram, biyokimya ve hemostaz sonuçları

	Kısa yatış süresi n=165	Uzun yatış süresi n=170	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	13.1 (12.1-14.3)	13.4 (12.4-14.6)	0.308
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10.8 (8.30-13.6)	11.8 (8.6-15.1)	0.073
CRP (mg/dL)	1.49 (0.56-5.32)	2.19 (0.58-7.05)	0.259
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	246 (204-312)	259 (217-310)	0.475
Glukoz (mg/dL)	126 (102-149)	130 (105-164)	0.208
T. bilirubin (mg/dL)	1.2 (0.7-2.9)	1.6 (0.7-3.6)	0.156
D. bilirubin (mg/dL)	0.5 (0.3-2.1)	0.8 (0.3-2.3)	0.212
Albumin (g/L)	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.6-4.2)	0.564
AST (U/L)	120 (30-246)	123 (35-261)	0.496
ALT (U/L)	103 (25-243)	128 (32-300)	0.366
ALP (U/L)	141 (89-217)	81 (128-228)	0.843
GGT (U/L)	219 (43-508)	215 (73-519)	0.414
LDH (U/L)	321 (227-550)	354 (224-543)	0.623
Amilaz (U/L)	839 (298-1776)	1027 (416-2133)	0.113
Lipaz (U/L)	1327 (678-3341)	1699 (620-4024)	0.690
BUN (mg/dL)	13.2 (10.0-18.0)	14.0 (11.0-21.5)	0.015
Kreatinin (mg/dL)	0.75 (0.66-0.84)	0.78 (0.69-1.00)	0.037
Sodyum (mmol/L)	139 (136-141)	139 (136-141)	0.388
Potasyum (mmol/L)	4.0 (3.7-4.3)	4.1 (3.8-4.5)	0.098
Klor (mmol/L)	105 (102-108)	104 (101-107)	0.094
Kalsiyum (mg/dL)	9.2 (8.7-9.5)	9.1 (8.8-9.5)	0.723
PT (saniye)	13.1 (12.5-13.9)	13.4 (12.6-14.1)	0.271
aPTT (saniye)	25.7 (23.1-28.4)	24.8 (23.0-27.2)	0.044
INR	1.05 (0.98-1.13)	1.06 (0.99-1.14)	0.775

Hastalarda uzun hastane yatışını öngören prediktörlerin incelenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Hipotez testlerine göre kısa ve uzun yatış süreleri arasında; yaş, ACEI/ARB kullanımı, diüretik kullanımı, konjestif kalp yetmezliği öyküsü, acilde verilen toplam intravenöz sıvı miktarı, BUN, kreatinin, aPTT ve hastada biliyer patoloji varlığı değişkenleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Yapılan multikollinearite analizi sonrasında; konjestif kalp yetmezliği varlığı diüretik kullanımıyla ($r=0,620$, $p<0,001$) BUN değeri de kreatinin değeriyle istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon gösterdiği için ($r=0,551$, $p<0,001$) çok değişkenli modelden çıkartıldı. BISAP skoru ise, içindeki parametreler halihazırda diğer değişkenleri temsil ettiği için analizden çıkarıldı. Çok değişkenli modele; yaş, ACEI/ARB kullanımı, diüretik kullanımı, acilde verilen total intravenöz sıvı miktarı, aPTT, kreatinin düzeyi ve biliyer patoloji varlığı dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları **Çizelge 19**'da sunuldu.

Çizelge 19 - Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişken	Wald	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	0.46	1.01 (0.99-1.02)	0.499
ACEI/ARB kullanım öyküsü	0.35	1.23 (0.62-2.42)	0.554
Diüretik kullanım öyküsü	4.21	2.81 (1.05-7.58)	0.040
Acilde verilen total sıvı	0.17	1.00 (1.00-1.00)	0.684
aPTT	1.48	0.97 (0.92-1.02)	0.224
Kreatinin düzeyi	0.18	0.81 (0.58-1.15)	0.238
Biliyer patoloji varlığı	0.29	1.37 (0.77-2.42)	0.291

OR:Odds ratio

GA:Güven aralığı

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline ait Hosmer-Lemeshow test sonucund p değeri 0.316 olarak bulundu ve model fit geldi. Analiz sonucuna göre diüretik kullanımının uzun hastane yatışının bağımsız prediktörü olduğu gösterildi (OR: 2.81, %95 GA: 1.05-7.58, $p=0.040$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda acil serviste Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre hafif ve orta şiddette pankreatit tanısı alan hastalarda hastanede uzun yatış sürelerini öngören parametrelerin neler olduğunu araştırdık. Hastanın ileri yaş olması, ACEi/ARB ilaç kullanımı, KKY olması görüntülemesinde biliyer patoloji saptanması, diüretik kullanımı ve acilde aldığı total intravenöz sıvının fazla olması uzun yatış süreleri ile ilişkili bulundu. Hastaların BISAP skoru UYS olan hastalarda daha yüksekti. BUN ve kreatinin değerleri UYS olan grupta daha yüksek bulundu. Çok değişkenli analiz sonucuna göre sadece diüretik ilaç kullanımı uzun yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı idi.

Bir araştırmanın sonuçlarına göre, AP ile ilişkili yatışlar için ortalama hastanede kalış süreleri 1997 yılında ortalama 6.4 gün iken 2003 yılında ortalama 4.7 gündür.¹ Yatış sürelerinde gözlenen bu azalma muhtemelen AP'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, komplikasyonların daha erken tanınması ve bu komplikasyonların yönetiminin iyileştirilmesi ile birlikte sağlık hizmeti maliyetinin azaltılması ihtiyacına yönelik farkındalığın artmasının bir sonucudur.

Diüretik kullanımı tek başına akut pankreatit riskini artırabileceği gibi, diğer akut pankreatit nedenlerinde de yatışı uzatabilir. Doğrudan ilaca bağlı AP ise nadir görülür ve AP'nin yaygın nedenleri dışlandıktan sonra yüksek düzeyde şüphe gerektirir. İlaça bağlı AP vakalarının bir kısmı yanlışlıkla IAP olarak sınıflandırılabilir ve AP vakalarının %2-4,8'inin bazı ilaçlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Loop diüretikler ve hidroklorotiyazidlerin ilaca bağlı AP'de yer aldığı gösterilmiştir.¹⁴⁴ Furosemid kaynaklı AP için önerilen etki mekanizmaları, pankreasta doğrudan toksik etki, pankreas salgısının diüretik kaynaklı uyarılması ve iskemidir.¹⁴⁵ Deneysel bir çalışma¹⁴⁶, hücre dışı sıvı hacminin azalmasının pankreas kan akışını azalttığını ve böylece iskemiye yol açtığını göstermiştir. Hidroklorotiyazidlerin olumsuz etkilerinden ikisi hiperkalsemi ve hiperlipidemidir. Hidroklorotiyazidler kemikten artmış kalsiyum emilimine ve serum kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olduğundan dolayı AP için yüksek risk oluşturur. Son olarak, hidroklorotiyazidler serum trigliserit seviyelerini arttırabilir ve bu da hastada AP açısından risk oluşturur.¹⁴⁵ İlacın neden olduğu AP tanısı konan hastalarda altta yatan bilinmeyen risk faktörleri olabilir ve ilaç tedavisinin başlatılması hastanın riskini daha da arttırabilir. Klinisyenlerin, bilinmeyen bir etiyoloji ile başvuran hastalarda AP ile ilişkili olabilecek yüksek riskli ilaçları da düşünmeleri gerekir.

Ghatak ve ark.ları¹⁴⁷ bir vaka raporunda acil servise sırta yayılan epigastrik ağrıyla başvuran koroner arter hastalığı olan ve 6 hafta önce furosemid tedavisi başlanan 74 yaşında erkek hastada gelişen AP'yi tanımlamışlardır. Bu hastada etiyolojide alkol, hipertrigliseridemi ve biliyer nedenleri dışlamışlardır. Hastada furosemid tedavisinin kesilmesi ile birlikte AP tedavisinden 24 saat sonra semptomlarda gerileme görülmüştür. Bourke ve ark.ları¹⁴⁸ tarafından yürütülen prospektif bir vaka kontrol çalışması, ilk AP atağı olan 100 hastanın ilaç geçmişini değerlendirmiştir. Bu hastalar tarafından alınan ilaçlar hem furosemid, hem de tiazid diüretiklerini içermiştir. Araştırmacılar, diüretik alan hastaların kontrol grubundakilere göre 2.5 kat daha fazla AP atağı ile başvurdukları sonucuna varmışlardır. AP gelişen hastaların büyük çoğunluğu tiazid grubu diüretik kullanmıştır. Biz de araştırmamızda diüretik ilaç kullanan hastalarda hastanede yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğunu saptadık. KKY olan hastaların birçoğunda diüretik ilaç kullanımı gözönüne alınırsa, aynı şekilde bu hasta grubunda da hastanede yatış sürelerinin uzun olması beklenir. Bu fark öncelikli olarak diüretik ilaç kullanımına bağlı sıvı balansının negatif yönde etkilenmesine sekonder olabilir. Biz de, çalışmamızda hipotez testlerinde hastaların KKY öyküsünün olmasıyla uzun yatış süreleri ile ilişkili olduğunu saptadık, ancak çok değişkenli analizde KKY varlığının uzun hastane yatışının bağımsız prediktörü olmadığını tespit ettik. İlaça bağlı AP'de öne sürülen mekanizmalar nedeniyle de bu hastalarda hastanede yatış süreleri uzamış olabilir.

Kobayashi ve ark.ları¹⁴⁹ YBÜ'de yatan Modifiye Atlanta sınıflamasına göre AP tanısı almış 109 hastayı analize dahil ettikleri Tokyo merkezli retrospektif bir kohort çalışmada, AP'de organ yetmezliği ve sıvı balansı [(uygulanan oral ve intravenöz sıvı) – (idrar çıkışı ve / veya diyaliz net çıktısı miktarı)] arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu araştırmada hastaları 24 saatteki net sıvı balanslarına göre üç gruba ayırmışlardır: Grup 1; net sıvı balansı < 2000 mL olan 50 hasta iken, Grup 2; net sıvı balansı 2000 mL- 4000 mL olan 35 hasta , son olarak Grup 3; net sıvı balansı >4000 mL olan 24 hasta olarak belirlemişlerdir. Bu araştırma; başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde 4000 mL'den fazla bir net sıvı balansının kalıcı organ yetmezliği ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve persistan pulmoner yetmezlik ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Sekonder sonlanım olan hastanede kalış süreleri Grup 3'te en uzun olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda acil serviste toplamda aldığı intravenöz sıvı miktarı fazla olan hastalarda hastane yatış sürelerinin uzun olduğunu saptadık ancak bu çalışmanın aksine hastalarımızın klinik durumları kötü değildi. Bu sebeple bu sonucu hastaların klinik durumlarının kötü olmasına sekonder olarak değil sıvı yan etkisine bağlı

olabileceğini düşündük. Diüretik kullanımının net sıvı balansı üzerine olası negatif etkisi ve bunun sonucunda bu hasta grubunda sıvı ihtiyacının daha fazla olması sebebiyle hastalarımızın hastanede yatış süreleri uzamış olabilir.

Francisco ve ark.ları¹⁵⁰ ilk hafif akut pankreatit atağı nedeniyle başvuran 232 hastayı inceledikleri retrospektif gözlemsel bir çalışmada, hafif akut pankreatitte uzun hastane yatışıyla ilgili faktörleri incelemişlerdir. Bu çalışmada ortalama hastanede kalış süresi 8 gün olarak bulunmuştur. Hastanede uzun kalış süresine bağlı değişkenler, yaş ≥ 69 , Charlson komorbidite indeksi ≥ 2 , BISAP skoru ≥ 2 , üre $\geq 48\text{mg/dL}$, plevral efüzyon varlığı, 3 gün ve üzeri süren açlık ve hastaların oral yolla yeniden beslenmeyi tolere edememesi olarak bulunmuştur. Hastalara abdominal görüntüleme ihtiyacı olması (BT, MRCP) ve ERCP gibi işlemlerin yapılmış olması uzun hastane yatışıyla ilişkilendirilmiştir. Biz de çalışmamızda bu sonuçlarla benzer olarak hastaların BISAP skoru ve yaşları arttıkça hastanede kalış süresinin uzadığı bulduk. Ancak hafif ve orta şiddette pankreatit hastalarımızın prognozlarının genel olarak iyi olması ve sadece iki hastada mortalite saptamış olmamız göz önüne alınırsa, BISAP skorlarının düşük olmasını bununla açıklanabilir.

Singh ve ark.larının⁹ hafif akut pankreatitte hangi hastaların uzun yatış süresi gerektirdiğine yönelik yapmış oldukları prospektif bir kohort çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak hastanede uzamış yatış süresi 8 gün ve üzeri olarak belirlenmiştir. 231 hafif AP hastasının 46'sında uzun süreli hastane yatışı olduğu bulunmuştur. Çalışmada hastanede uzun süreli yatışın ana belirleyicileri pankreatite bağlı devam eden semptomlar ve hastalara kolesistektomi prosedürü uygulanmasıdır. Beklenen yatış süresi (< 8 gün) olan hasta ($n=185$) grubu ile karşılaştırıldığında uzun hastane yatışı pankreatite bağlı devam eden semptomlar nedeniyle olan hastalarda ($n=31$), başvurudan 48 saat sonra SIRS, uzun bir açlık süresi ve beslenme desteği ihtiyacı gelişme olasılığı olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, hastaneye yatıştan sonraki ilk 24 saat boyunca uygulanan intravenöz sıvı miktarı ve hastaların yaşı, uzun hastane yatışı olan grupta daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise acil serviste aldığı toplam intravenöz sıvı miktarı daha fazla olan hastaların yatış sürelerinin daha uzun olduğu bulundu. Yine uzun yatış süresi olan gruptaki yaş ortalamasının daha yüksek olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda AP etyolojisinde biliyer patoloji saptanan hastaların yatış sürelerinin uzun olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi biliyer sebeplerin ERCP, kolesistektomi gibi girişimler gerektirmesi ve bu girişimlere bağlı oluşan komplikasyonlar nedeniyle olabilir.

ACE inhibitörlerinin bradikinin yıkılımını azaltması anjiyoödem oluşumuyla bağlantılıdır. Pankreas kanalının lokal anjiyoödem, ACE inhibitörü kaynaklı AP için olası bir etki mekanizması olarak bildirilmiştir. Bradikininler, AP sırasında salınır ve pankreas ödeme neden olarak enzimlerin ve diğer toksik maddelerin pankreasın içinde hapsolması sonucu pankreasta doku hasarına yol açar ve AP oluşumuna neden olabilir. Ek olarak, anjiyotensin II reseptörleri, pankreas içindeki sekresyon ve mikro dolaşımı düzenlemede önemli olabilir.¹⁴⁵

Eland ve arkadaşlarının¹⁵¹ Avrupa’da antihipertansif ilaç kullanımı ile ilişkili AP riskini belirledikleri çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında, ACE inhibitörlerinin kullanımının tedavinin ilk aylarında AP riskinde ılımlı bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Faisst ve ark.larının¹⁵² akut nekrotizan pankreatitte BUN ve diğer değişkenlerin YBÜ’de kalış süreleri ve ölüm üzerindeki prediktif değerini incelemek amacıyla yapmış olduğu çalışmada AP ile başvuran 118 vaka kaydının retrospektif analizi yapılmıştır. Şiddetli akut nekrotizan pankreatiti olan 44 hasta bulunmuştur ve sadece bu hastalar analize dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda akut nekrotizan pankreatit hastalarında başvuru sırasında yüksek BUN değerlerinin olması ve hastalığın seyri sırasında BUN değerinin artış göstermesi YBÜ’de uzun kalış süreleri (≥ 14 gün) ile ilişkili bulunmuş ve bu hastalarda mortalite anlamlı derecede artmıştır. Yine böbrek yetmezliği de hastanede kalış süresini uzatan önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi ve hastaların başvurudaki BUN ve kreatinin değerlerinin yüksek olması uzun yatış süreleri ile ilişkili bulundu.

Pongprasobchai ve ark.larının¹⁵³ AP’in şiddeti, tedavisi ve sonlanımını araştıran 250 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada hastalığın şiddeti Modifiye Atlanta Kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmadaki hastaların %72’ si hafif, % 16 sı orta şiddette , %12’si ise şiddetli AP olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama hastanede kalış süreleri hafif AP için 6 gün, orta şiddette AP için 9 gün ve şiddetli AP için 13 gün olarak bulunmuştur. Mortalite oranları ise hafif, orta şiddette ve şiddetli AP’de sırasıyla %1, %3 ve %42 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların % 66,9’u hafif AP iken % 33,1’i orta şiddette AP olarak bulundu. Hafif ve orta şiddette AP’e bağlı ölen 2 hasta vardı bu yüzden çalışmamızda mortaliteyi bir sonlanım olarak ele alamadık.

Deng ve ark.larının¹⁵⁴ , farklı şiddette 133 AP hastasında erken dönem koagülasyon fonksiyonlarının önemini araştırmak amacıyla yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada hastaları modifiye atlanta kriterlerine göre hafif AP (n=49), orta şiddetli AP (n=30) ve şiddetli

AP (n=54) olarak ayırmışlardır. Kanama veya trombotik hastalığı olmayan ve testlerden iki hafta öncesine kadar herhangi bir ilaç kullanmamış sağlıklı bireylerden (n=30) oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu farklı gruplar arasında PT, aPTT, fibrinojen düzeyi, INR ve serum kalsiyum düzeyleri ve bunların APACHE II skoru ile ilişkileri karşılaştırılmıştır. Orta Şiddetli AP grubundaki fibrinojen düzeyleri, kontrol grubu ve hafif AP grubundan anlamlı derecede yüksekti. Orta şiddetli AP grubundaki kalsiyum seviyeleri kontrol ve hafif AP grubuna göre düşük bulunmuştur. Şiddetli AP grubundaki hastalarda aPTT, PT ve INR düzeyleri kontrol grubu ve orta ve hafif şiddetteki AP grubuna göre uzamış olarak bulunmuştur. Orta derecede şiddetli AP grubundaki APACHE II skoru hafif AP ve kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Fibrinojen ve kalsiyum düzeyleri pankreatitin şiddeti ile ilişkili olarak bulunmuştur. Orta şiddette ve şiddetli AP'li hastalarda çok daha belirgin olan farklı koagülasyon fonksiyon bozuklukları gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da aPTT düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmış olmasına rağmen her iki grupta da aPTT değerlerinin normal düzeyde olduğu görülmüştür. Bunun nedeni de çalışmamızda şiddetli AP hastasının bulunmaması olabilir. Bizim çalışmamızda kalsiyum düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır, bunun sebebi de benzer şekilde hastalarımızın çoğunun hafif AP (n=224) grubundaki hastalardan oluşması olabilir.

Fagenholz ve ark.larının¹⁶ ABD'de AP için hastaneye yatışların doğrudan tıbbi maliyetlerini belirlemek ve hastanede yatan hastaların demografik özelliklerini analiz etmek amacıyla yaptıkları çalışma sonucunda AP için hastaneye yatışların, doğrudan hastaneye yatış maliyetlerinin 2003 yılında 2 milyar dolara yükselmesiyle önemli bir sağlık kaynağı tüketimine neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada yaşlı hastalar, daha uzun hastanede kalış süresine bağlı olarak daha yüksek maliyetlere sahiplerdir. Biz de çalışmamızda buna benzer olarak yaşlı popülasyonda hastanede yatış sürelerini uzamış olarak bulduk. Çalışmamız elde ettiğimiz sonuçların hastanede uzun yatış sürelerinin prediktörlerini belirlenmesi ile birlikte hastalık paternlerinin daha ayrıntılı analizlerinin sağlanmasının AP'nin tıbbi ve ekonomik yükünü hafifletmek için etkili stratejilerin geliştirilmesi için bir temel sağlayabilir.

5.1. Kısıtlılıklar

Araştırmamız ile ilgili birtakım kısıtlılıklar mevcuttur: Bu kısıtlılıklardan en önemlisi çalışmanın retrospektif olarak planlanması ile ilişkilidir. Hastaların bilgilerine hastane elektronik veri tabanından ve hastane arşivindeki dosyalar üzerinden ulaşıldı. Mevcut ulaşılan hasta dosyasına hekim ve hemşireler tarafından yazılan hasta bilgilerinin doğruluğu teyit edilememiştir. İkinci olarak; araştırmamızda hastalarda incelemek istediğimiz tetkiklerin tümü her hastada istenmemiştir, bu yüzden bazı hastaların laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarında eksiklerle karşılaşıldı. Ayrıca genel olarak ülkemizdeki kayıt sistemlerinin eksikliği de göz önüne alındığında dosyalarına ulaşamadığımız hastaları değerlendirmeye alamamamız çalışmanın gücünü azaltmış olabilir, farklı ICD kodlarıyla hasta kaydı yapılmış olma ihtimali mevcuttur. Bu nedenle belirlenen dönemde AP olan tüm hastalara ulaşılammış olabilir. Üçüncü olarak çalışmamızda diüretik kullanımı uzun hastane yatışının bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır, fakat çok değişkenli analizde KKY ve diüretik kullanımı değişkenleri korelasyon gösterdiği için etki büyüklüğü daha yüksek olan diüretik kullanımı analize dahil edildi. Çalışmanın retrospektif dizaynının bir sonucu olarak diüretik kullanan hastaların tümünün KKY olup olmadığı bilgisine sahip değildik ancak diüretik yerine analize KKY dahil edilerek yapılan sekonder analizde KKY'nin uzun hastane yatışı prediktörü olmadığını gözlemledik. Son olarak araştırmada örneklem büyüklüğü analizi yapılmamış olduğundan, daha geniş popülasyonlarda farklı sonuçlara ulaşılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acil servise başvuran ve Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre hafif ve orta şiddette pankreatit tanısı alan hastaların uzamış hastane yatışını öngören parametreleri belirlemek için tasarladığımız bu çalışmamızda, çok değişkenli analiz sonucunda diüretik ilaç kullanımının uzun hastane yatışının bağımsız bir prediktörü olduğunu bulduk. Diüretik ilaçlar aynı zamanda doğrudan ve indirekt etkileriyle AP etiyolojisinde yer alan ajanlardır, ancak literatürde diüretik ilaç kullanımının hastanede uzamış yatış süreleri ile direkt olarak ilişkilendirildiği benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızın sonuçları uzamış hastane yatışının hastanın volüm durumu ile ilişkisine dikkat çekmesi açısından da önemlidir ve AP tedavisinin köşe taşı olan sıvı resüsitasyonuna ışık tutabilir.



7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit (AP) acil servislerde sık karşılaşılan gastrointestinal tanılardan biridir, çoğunluğu hafif ve orta şiddette AP vakalarından oluşmaktadır. Bu araştırmanın amacı acil servise başvuran ve Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre hafif ve orta şiddette AP tanısı alan hastaların uzamış hastane yatışını öngören parametreleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2007 – 2017 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi acil servisinde, hafif ve orta şiddette AP tanısı alan 335 hasta geriye dönük olarak incelendi. Primer sonlanım ölçütü, bu hastalarda 8 gün ve üzerinde hastane yatışına etkisi olan faktörleri belirlemektir. Bu parametrelerin belirlenmesi için tüm verilere standart hipotez testleri uygulandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modelinde incelendi.

Bulgular: Analize dahil edilen 335 hastanın Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre, 224'ü (%66,9) hafif şiddette akut pankreatit olarak sınıflanırken, 111'i (%33,1) orta şiddette akut pankreatit olarak sınıflandı. Hastaların 198'inde (%59,1) bilier pankreatit tespit edilirken, 45 hastada (%13,4) ERCP sonrası pankreatit, 7 hastada (%2,1) alkole bağlı pankreatit geliştiği görüldü. Hastanede kısa yatış süresi (KYS) olan 165 hasta olup, uzun yatış süresi (UYS) olan 170 hasta vardı. Buna göre ileri yaş, ACEi/ARB kullanımı, diüretik kullanımı, acilde verilen total intravenöz sıvı miktarının fazla olması, artmış kreatin düzeyi ve biliyer patoloji varlığı uzun hastane yatışı ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analiz sonucuna göre diüretik kullanımının uzun hastane yatışının bağımsız prediktörü olduğu gösterildi (odds oranı: 2.81, %95 güven aralığı: 1.05-7.58, p=0.040).

Sonuç: Hafif ve orta şiddetli akut pankreatitte uzamış yatış süresi prediktörlerinin araştırıldığı çalışmamızda, negatif sıvı balansının önemli bir göstergesi olan diüretik kullanımının yatış süresini artırdığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Modifiye Atlanta Kriterleri, Acil Servis

8. ABSTRACT

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is one of the most common gastrointestinal diagnoses in emergency departments, most of which are mild to moderate AP cases. The aim of this study was to determine the parameters predicting prolonged hospitalization in patients admitted to the emergency department and diagnosed with mild to moderate AP according to the Modified Atlanta Criteria.

Materials and Methods: In this study, 335 patients diagnosed with mild to moderate AP in a university hospital emergency department between 2007 and 2017 were retrospectively analyzed. The primary outcome measure was to determine the factors that affect hospitalization for 8 days or more in these patients. In order to determine these parameters, standard hypothesis tests were applied to all data and the variables which were found to be statistically significant were examined in multivariate logistic regression model.

Results: Of the 335 patients included in the analysis, 224 (66.9%) were classified as mild acute pancreatitis, and 111 (33.1%) were classified as moderate acute pancreatitis according to the Modified Atlanta Criteria. Biliary pancreatitis was detected in 198 (59.1%) patients, 45 patients (13.4%) developed pancreatitis after ERCP and 7 patients (2.1%) developed alcohol-induced pancreatitis. There were 165 patients with short hospitalization (CFS) and 170 patients with long hospitalization (NMS). Accordingly, advanced age, ACEi / ARB use, diuretic use, increased total amount of intravenous fluid given in emergency, increased creatine level and biliary pathology were found to be associated with long hospital stay. Multivariate analysis showed that diuretic use was an independent predictor of long hospitalization (odds ratio: 2.81, 95% confidence interval: 1.05-7.58, $p = 0.040$)

Conclusion: In our study, we investigated the predictors of prolonged hospital stay in mild and moderate acute pancreatitis. Diuretic usage, which is an important indicator of negative fluid balance, increased the duration of hospitalization..

Key Words: Acute Pancreatitis, Modified Atlanta Criteria, Emergency Department

9. EKLER

9.1 Olgu Rapor Formu

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT PANKREATİT HASTALARININ MODİFİYE ATLANTA KRİTERLERİNE GÖRE HASTANEYE YATIŞ SÜRELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18 yaşından büyük olanlar
- Acil servisimize 01/01/2007 – 31/08/2017 tarihleri arası başvuran akut pankreatit hastalar

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Acil Serviste akut pankreatit tanısı net olarak konulamamış hastalar
- Veri eksikliği sebebiyle bilgilerine ulaşılamayan hastalar

Demografik Bilgiler		İlaçlar	Kororbid Hastalıklar	
Adı Soyadı:		KT: var / yok	DM: var / yok yok	Crohn: var / yok
D. No:		Steroid: var / yok	HT: var / yok	ÜK: var/yok
Yaş:		NSAİ: var / yok	KKY: var / yok	
Cinsiyet: E / K		Anti-aritmik ilaç: var / yok	HPL: var / yok	
Gebelik: var / yok		asetaminofen: var / yok	KBH/KBY: var / yok	
Alkol Kullanımı: var / yok		ACEİ: var / yok	KAH: var / yok	
Operasyon öyküsü: var / yok		Statin: var / yok	Kr.KC Hast: var / yok	
Pankreas malignitesi: var / yok		Diüretik: var / yok	SLE: var / yok	
Ateş: °C	Nabız:/dk	T.A:mm-Hg	S.S:/dk	Sat: %

HASTANIN ŞİKAYETLERİ		KLİNİK SEYİR	
İshal: var / yok		Antibiyotik Başlandı mı? Evet / Hayır	
Kabızlık : var / yok		ERCP öyküsü: var / yok	
Karın ağrısı : var / yok		Travma öyküsü: var / yok	
Göğüs Ağrısı : var / yok		AS'te aldığı sıvı miktarı: mL NS mL RL	
İştahsızlık : var / yok		Eşlik eden biliyer patoloji: var / yok	
Bilinç değişikliği : var / yok		AS'te tekrarlayan analjezi ihtiyacı oldu mu? Evet / Hayır	
Melena : var / yok		Ağrının başlangıç zamanı: saat	
hematemez: var / yok			
Bulantı : var / yok		Batın Muayenesi	
Kusma: var / yok		Abdominal Hassasiyet: var / yok	
Dispne: var / yok		Cullen/Grey-Turner Belirtisi: var / yok	
Ateş: var / yok		Defans: var / yok	
		Reboud: var / yok	
BİSAP SKORU		TOPLAM PUAN	
BUN > 25mg/dL + / -			
Bilinç değişikliği + / -			
Yaş >60 + / -			
>2 SIRS Kriteri + / -			
Plevral efüzyon + / -			

LABORATUVAR SONUÇLARI			
Kan Şekeri:	Cre:	BUN:	T.Bil:
D.Bil:	AST:	ALT:	ALP:
GGT:	LDH:	Amilaz:	Lipaz:

Alb:	Na:	K:	Ca:
Cl:	CRP:	pT:	aPTT:
INR:	WBC:	Hb:	Hct:
PLT:	pH:	pO ₂ :	pCO ₂ :
Laktat:	HCO ₃ :	BE:	AG:

GÖRÜNTÜLEME

Batın BT: Var / Yok	USG: Var / Yok
Peripankreatik sıvı koleksiyonu: + / -	Kolesistit: + / -
Apse: + / -	Kolanjit: + / -
Fistül: + / -	Kolelitiyazis: + / -
Psödokist: + / -	Koledokalitiyazis: + / -
Nekroz: + / -	

PANKREATİT ŞİDDETİ	HAFİF	ORTA
---------------------------	--------------	-------------

Hastanede Kaldığı Süre: gün

MORTALİTE	VAR	YOK
------------------	------------	------------

9.2. Etik Kurul Belgesi



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmacının Adı	Acil servise başvuran akut pankreatit hastalarının modifiye Atlanta kriterlerine göre mortalite prediktörlerinin ve hastanede yatış sürelerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2017/275			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Acil Tıp			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD			
	Destekleyici				
	Araştırmacının Türü	Uzmanlık Tezi			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmacının Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anket Çalışması
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

ASLI GİBİDİR

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	18.10.2017/KOGOEK01.2	1/3

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2017/1111 Proje No: 2017/275	Tarih: 01/11/2017
	Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan,	
	<input checked="" type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*	

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuffhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Gerekçe ve öneriler:

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	18.10.2017/KOGOEK01.2	2/3



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 80418770-302.14.06/48559
Konu : Etik Kurul Başvurusu hk

24/06/2019

Sayın Doç.Dr. Nurettin Özgür DOĞAN

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz 2017/275 numaralı projeniz için istemiş olduğunuz değişiklik başvurusu etik kurulumuzun 19.06.2019 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve aşağıdaki karar alınmıştır.

Dr. Öğr. Üyesi Aşlıhan AKPINAR
Raportör

GOKAEK-2019/10.01. 2017/275 proje numaralı "Acil servise başvuran akut pankreatit hastalarının modifiye Atlanta kriterlerine göre mortalite prediktörlerinin ve hastanede yatış sürelerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi" başlıklı olup 1/11/2017 tarih GOKAEK-2017/14.12 sayılı karar ile onaylanan proje için başlığın "Acil servise başvuran modifiye Atlanta kriterlerine göre hafif ve orta şiddette pankreatitli hastalarda uzamış hastane yatışının prediktörlerinin belirlenmesi" şeklinde değiştirilmesi önerilmiş,
İsim değişikliği uygun bulunmuştur.

24/06/2019 Sek.

: H.S.KIROĞLU

10. KAYNAKÇA

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS ve ark. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015;149:1731-1741.
2. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-330.
3. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007;17:491-497.
4. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, Hinton A, Conwell DL. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2017;46:482-488.
5. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A ve ark. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience. *Pancreatology* 2017;17:32-40.
6. Pendharkar SA, Salt K, Plank LD, Windsor JA, Petrov MS. Quality of life after acute pancreatitis: a systematic review and metaanalysis. *Pancreas* 2014;43:1194-1200.
7. Gullo L, Migliori M, Oláh A ve ark. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223-227.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C ve ark. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
9. Singh H, Gougol A, Mounzer R ve ark. Which Patients with Mild Acute Pancreatitis Require Prolonged Hospitalization. *Clin Trans Gastroenterol* 2017;8:129.
10. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley. *Abdomen. Clinically Oriented Anatomy*, 4. basım. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007:257-262.
11. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Secretory functions of the digestive tract. Textbook of Medical Physiology*, 11. basım. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007:799-822.

12. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
13. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54:1-9.
14. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022-44.
15. Peery AE, Dellon ES, Lund J ve ark. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-87.
16. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007;35:302-7.
17. Murata A, Matsuda S, Mayumi T ve ark. Multivariate analysis of factors influencing medical costs of acute pancreatitis hospitalizations based on a national administrative database. *Dig Liver Dis* 2012;44:143-8.
18. Whitcomb DC. Acute pancreatitis: Molecular biology update. *J Gastrointest Surg* 2003;7:940-2.
19. Sutton R, Criddle D, Raraty MG, Tepikin A, Neoptolemos JP, Peterson OH. Signal transduction, calcium and acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:497–505.
20. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: Current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* 2001;1:356-62.
21. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:717-31.
22. Bhatia M, Wong FL, Cao Y ve ark. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:132-44.
23. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003;133:235-7.

24. Norman JG. New approaches to acute pancreatitis: Role of inflammatory mediators. *Digestion* 1999;60:57-60.
25. Dugernier T, Laterre PF, Reynaert M, Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005;31:168-73.
26. Papachristou GI, Sass DA, Avula H ve ark. Is the monocyte chemoattractant protein-1-2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:475-81.
27. Keck T, Friebe V, Warshaw AL ve ark. Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatology* 2005;5:241-50.
28. Gloor B, Blinman TA, Rigberg DA ve ark. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats. *Pancreas* 2000;21:414-20.
29. Bhatia M, Ramnath RD, Chevali L, Guglielmotti A. Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:1259-65.
30. Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M, Kingsnorth A, McMahon MJ. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004;126:1312-22.
31. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001;46:2470-4.
32. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:97-103.
33. Johnson C, Lévy P. Detection of gallstones in acute pancreatitis: when and how? *Pancreatology* 2010;10:27-32.
34. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988;63:466-73
35. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1096-103.

36. Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001;40:368-75.
37. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *New Engl J Med* 1994;330:1198-210.
38. Rebours V, Vullierme MP, Hentic O ve ark. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas* 2012;41:1219-24.
39. Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005;23:247-54.
40. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg, Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: an evidence based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-661.
41. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-9.
42. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:356-71.
43. Farmer RG, Winkelman EI, Brown HB, Lewis LA. Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. *Am J Med* 1973;54:161-5.
44. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91.
45. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
46. Simpson WF, Adams DB, Metcalf JS, Anderson MC. Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors presenting as pancreatitis: report of four cases. *Pancreas* 1988;3:223-31.
47. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987;2:117-9.
48. Robertson JF, Imrie CW. Acute pancreatitis associated with carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1987;74:395-7.

49. Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:571-89.
50. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S226-30.
51. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:705-9.
52. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi. 2002;28:239-62
53. Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis, what should be done? *World J Gastroenterol* 2008;14:1007-10.
54. DiMagno MJ, Dimagno EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:318-20.
55. Steinberg WM, Chari ST, Forsmark CE ve ark. Controversies in clinical pancreatology: management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:103-17.
56. Badalov N, Tenner S, Baillie J. The prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2009;10:88-97.
57. Cote GA, Imperiale TF, Schmidt SE ve ark. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;143:1502-9.
- 58-Banks PA, Freeman, ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 2379-2400.
- 59-Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-15.
- 60- Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol*. 1991;86:322-6.

- 61- Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's Signs. *N Engl J Med.* 2005;353:1386.
- 62- Clavien PA, Robert J, Meyer P ve ark. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989;210:614-20.
- 63- Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:982-6.
- 64- Steinberg W, DeVries JH, Wadden TA ve ark. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: Evidence from two phase 3 randomized clinical trials with the once-daily GLP-1 analog liraglutide. *Gastroenterology* 2012;142:850-851.
- 65- Shah AM, Eddi R, Kothari ST, Maksoud C, DiGiacomo WS, Baddoura W. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP* 2010;11:369-72.
66. Clyne B, Olshaker JS. The C reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019- 25.
67. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75:1513-1520.
68. Arvanitakis M, Koustiani G, Gantzrou A ve ark. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging-a comparative study. *Dig Liver Dis.* 2007;39:473-82.
69. Viremouneix L, Monneuse O, Gautier G ve ark. Prospective evaluation of nonenhanced MR imaging in acute pancreatitis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:331-8.
70. Morgan DE. Imaging of acute pancreatitis and its complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1077-85.
71. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223:603-13.

72. 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.
73. Vitellas KM, Paulson EK, Enns RA, Keogan MT, Pappas TN. Pancreatitis complicated by gland necrosis: evolution of findings on contrast-enhanced CT. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23:898-905.
74. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V ve ark. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004;126:715-23.
75. Kim YK, Kim CS, Han YM. Role of fat-suppressed t1-weighted magnetic resonance imaging in predicting severity and prognosis of acute pancreatitis: an intraindividual comparison with multidetector computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33:651-6.
76. Tang W, Zhang XM, Xiao B ve ark. Magnetic resonance imaging versus Acute Physiology And Chronic Healthy Evaluation II score in predicting the severity of acute pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2011;80:637-42.
77. Mofidi R, Lee AC, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. The selective use of magnetic resonance cholangiopancreatography in the imaging of the axial biliary tree in patients with acute gallstone pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8:55-60.
78. Macari M, Finn ME, Bennett GL ve ark. Differentiating pancreatic cystic neoplasms from pancreatic pseudocysts at MR imaging: value of perceived internal debris. *Radiology.* 2009;251:77-84.
79. Mark DH, Lefevre F, Flamm CR, Aronson N. Evidence-based assessment of ERCP in the treatment of pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:249-54.
80. Napoléon B, Dumortier J, Keriven-Souquet O, Pujol B, Ponchon T, Souquet JC ve ark. Do normal findings at biliary endoscopic ultrasonography obviate the need for endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspicion of common bile duct stone? A prospective follow-up study of 238 patients. *Endoscopy.* 2003;35:411-5.

81. Adler DG, Baron TH, Davila RE ve ark. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:1-8.
82. Harrison ME, Anderson MA, Appalaneni V ve ark. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:669-79.
83. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chiari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1070-6.
84. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical decisions during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2489-94.
85. Kerner T, Vollmar B, Menger MD, Waldner H, Messmer K. Determinants of pancreatic micro-circulation in acute pancreatitis in rats. *J Surg Res* 1996;62:165-71.
86. Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C, Foitzik T, Warshaw AL, Rattner DW. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;179:257-63.
87. Mounzer R, Langmead CJ, Wu Bu ve ark. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;142:1476-82.
88. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367-72.
89. Inoue K, Hirota M, Beppu T ve ark. Angiographic features in acute pancreatitis: the severity of abdominal vessel ischemic change reflects the severity of acute pancreatitis. *JOP* 2003;4:207-13.
90. Bize PE, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *American Journal of Roentgenology* 2006;186:114-8.
91. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA ve ark. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-1703.

92. Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration. *Pancreas* 2011;40:547-50.
93. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH ve ark. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-7.
94. Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S ve ark. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:40-9.
95. Gardner TB, Vege SS, Chari ST ve ark. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol* 2009;9:770-6.
96. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ ve ark. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:705-9.
97. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006;25:497-504.
98. Baril NB, Ralls PW, Wren SM ve ark. Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg* 2000;231:361-7.
99. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a perspective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
100. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD002941.
101. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:279-84.
102. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:481-7.

103. Dubner H, Steinberg W, Hill M, Bassi C, Chardavoyne R, Bank S. Infected pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections: serendipitous response to antibiotics and medical therapy in three patients. *Pancreas* 1996;12:298-302.
104. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gergen G, Layer P. Severe acute pancreatitis: non surgical treatment of infected necrosis. *Pancreas* 2005;30:195-9.
105. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1089-94.
106. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1188-92.
107. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484-7.
108. Ayub K, Imada R, Slavin J. ERCP in gallstone associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003630.
109. Larson SD, Nealon WH, Evers BM. Management of gallstone pancreatitis. *Adv Surg* 2006;40:265-84.
110. Uhl W, Muller CA, Krahenbuhl L, Schmid SW, Schölzel S, Büchler MW. Acute gallstone pancreatitis: timing of cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc* 1999;13:1070-6.
111. Freeman MF, Werner J, van Santvoort HC ve ark. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multi-disciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;41:1176-94.
112. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen T, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98:18-27.

113. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschott S ve ark. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis; a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1053-61.
114. Vege SS, Baron TH. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:192-6.
115. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL ve ark. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves the outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-63.
116. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006;23:336-45.
117. Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. 2004 MacLean-Mueller Prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg* 2005;48:298-306.
118. Casas M, Mora J, Fort E ve ark. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:264-9.
119. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis II (APACHE \geq 6). *Pancreatology* 2003;3:406-13.
120. Yi F, Ge L, Zhao J ve ark. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012;51:523-30.
121. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007;26:758-63.

122. Jacobson BC, Vandr Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:946–51.
123. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial; oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol* 2008;28:777-81.
124. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA ve ark. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization; results from prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:517-22.
125. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: Results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-9.
126. Abou-Assi S, Craig K, O’Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: Results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2255-62.
127. McClave SA, Greene LM, Snider HL ve ark. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14-20.
128. Windsor AC, Kanwar S, Li AG ve ark. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431-5.
129. Singh N, Sharma B, Sharma M ve ark. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis. A non-inferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-9.
130. Xiao AY, Tan ML, Wu LM ve ark. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:45-55.

131. Singh VK, Bollen TL, Wu BU ve ark. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1098-103.
132. Vege SS, Gardner TB, Chari ST ve ark. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:710-5.
133. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93:738- 44.
134. Gao W, Yang H-X, Ma C-E. The value of BISAP score for predicting mortality and severity in acute pancreatitis: a systematic review and meta- analysis. *PloS one.* 2015;10:e0130412.
135. Singer M, Deutschman CS, Seymour CM ve ark. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
136. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1979;189:654-63.
137. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999;27:2272- 83.
138. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-1346.
139. Simoes M, Alves P, Esperto H ve ark. Predicting Acute Pancreatitis Severity: Comparison of Prognostic Scores. *Gastroenterology Res* 2011;4:216-222.
140. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N ve ark. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2011;11:464-8.
141. Gürleyik G, Emir S, Kılıçoğlu G, Arman A, Sağlam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP.* 2005;6:562-567.

142. Leung TK, Lee CM, Lin SY ve ark. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6049-6052.
143. William M. Steinberg. Acute Pancreatitis. Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Lawrence J Brandt. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Vol 1, 8. basım.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006:1262-1264.
144. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases* 2019;7:1006-1020.
145. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner Journal* 2015;15:45-41.
146. Frick TW, Speiser DE, Bimmler D, Largiader F. Drug-induced acute pancreatitis: further criticism. *Dig Dis* 1993;11:113-132.
147. Ghatak R, Masso L, Kapadia D, Kulairi Z. Medication as a Cause of Acute Pancreatitis. *Am J Case Rep.* 2017;18:839-84.
148. Bourke JB, Mead GM, McIlmurray MB, Langman MJS. Drug-associated primary acute pancreatitis. *Lancet* 1978;1:706-708.
149. Kobayashi H, Takahashi O, Fujita Y. Fluid balance and organ failure in acute pancreatitis: Retrospective cohort study. *Pancreas* 2017;46:47-49.
150. Francisco M, Valentin F, Cubiella J, Fernández-Seara J. Factors related to length of hospital admission in mild interstitial acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:84-92.
151. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP ve ark. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1484-1490.
152. Faisst M, Wellner UF, Utzolino S, Hopt UT, Keck T. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. *J Crit Care* 2010;25:105-11.

153. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:352-349.

154. Deng W, Zhang D, Liu Q ve ark. Changes and significance of early coagulation functions in patients with varying severities of acute pancreatitis. *Biomedical Research* 2017; 28: 5142-5147.

