

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SERUM TENASCİN-C VE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN AKUT
PANKREATİT SAPTANAN HASTALARDA KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil Uğur ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2020

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ KAPAK SAYFASI

**SERUM TENASCİN-C VE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN AKUT
PANKREATİT SAPTANAN HASTALARDA KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil Uğur ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2019-3093 sayı
ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Adil Uğur Ç. A. T. N. 'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.09/2020

TEZ KONU BAŞLIĞI

Serum Ferritin-C ve
Prokalsitonin Düzeylerinin Akut Pankreatit Saptanan
Hastalarda Klinik Önemi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAMIS

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

İmzası

Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAMIS

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KEOĞLU

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 09/09/2020 tarih ve 136/06 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan
Dekan



TEŞEKKÜR

Dört yıllık iç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan başta tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zaman yanımda olan, bana maddi ve manevi her konuda sabırla destek olan ve bu mesleği seçmemdeki en büyük iki neden olan anne ve babama,

Benden sevgilerini desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen ablama, enişteme, Kuzey'ime, ikinci anne ve babama,

Her zaman yanımızda olan, gelecek ile ilgili hayallerimizin mimarı olan kardeşim Ebru'ya,

Tıp Fakültesi hayatımdan bu yana en büyük şansım, her konuda destekçim, hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Ece ÜNAL ÇETİN' e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Adil Uğur ÇETİN

ÖZET

Serum Tenascin-C ve Prokalsitonin Düzeylerinin Akut Pankreatit Saptanan Hastalarda Klinik Önemi

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit pankreasın inflamasyonu ile karakterize bir hastalıdır. Günümüzde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak yerini korumaktadır. Hastalık şiddetini öngörmeye çeşitli skorlama sistemleri ve laboratuvar bulgularından faydalanılsa bile hala pratik ve kullanışlı prognostik belirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda akut pankreatit tanısı almış hastalarda serum Tenascin-C ve Prokalsitonin düzeylerinin klinik seyirdeki önemini incelemeyi amaçladık

Materyal-Metod: Çalışma prospektif olarak planlandı. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne Mart 2019-Mart 2020 tarihleri arasında başvuran, laboratuvar, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile tanısı konularak servisimizde takip edilen 44 akut pankreatit hastası ve herhangi bir nedenle Dahiliye veya Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuru yapan, ek hastalığı olmayan, enfeksiyon kliniği dışlanmış 40 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS 22.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için %95 güven aralığında p değeri<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunu sırasıyla 20 (%45), 20 (%50) kadın cinsiyet oluşturdu. Hasta grubunun yaş ortalaması 65,45±13,68 yıl, kontrol grubunda 62,40±15,69 yıl bulundu.

Tenascin-C ile Atlanta, Ranson ve İmrie skorlama sistemleri ile elde edilen puanlar arasında istatistiksel anlamlı ve pozitif yönde farklılık saptanmış olup korelasyon katsayısına göre orta düzeyde ilişkili saptanmasına rağmen Prokalsitonin ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tenascin-C düzeylerinin Atlanta skorumaya sistemine göre şiddetli pankreatiti tahmin etmede sensitivitesi %76,5, spesifisitesi %77,8 olarak bulunmuştur. Prokalsitonin için sensitivite %68,8, spesifisite %41,7 idi. Tenascin-C ile Atlanta skorumaya sistemi arasında şiddetli pankreatiti tayin etmede istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Hastanede ≥ 4 gün yatışı olan hastaları predikte etmede Tenascin-C'nin sensitivitesi %53,3, spesifisitesi %42,9, Prokalsitonin için sensitivite %66,7, spesifisite %38,5, WBC için sensitivite %80, spesifisite %64,3, CRP için sensitivite %53,3, spesifisite %50, ESR için sensitivite %69, spesifisite %63,6 olarak bulundu. Çalışmamızda uzamış yatış süresini tahmin etmede sensitivitesi ve spesifisitesi en yüksek inflamatuvar belirteç WBC olarak görüldü.

Sonuç: Akut pankreatit hastalarının klinik seyrinde Tenascin-C ve Prokalsitonin moleküllerinin önemini incelediğimiz  alışmamızda Tenascin-C'nin birden fazla skorumaya sistemi ve bazı inflamatuvar belirteçler ile benzer şekilde pankreatit seyri ile ilgili bilgiler verdiğini bulduk. Prokalsitonin ile ilgili literatürden farklı sonuçların bulunması bu molekül için daha sık ve fazla ölçüm gerektiği, ayrıca çalışmada orta-ağır hasta sayısının arttırılmasının uygun olacağını düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki bulguların akut pankreatit hastalarını takipte, prognozlarını tayin etmede önemli sonuçlar içerdiğini düşünmekteyiz. Buna rağmen özgünlüğü yüksek olan çalışmamızdaki bulguların uzun dönemde literatürde yer bulabilmesi için daha çok sayıda hasta içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Tenascin-C, Prokalsitonin, Prognostik Belirte ler

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Acute pancreatitis is a disease characterized by inflammation of the pancreas. It is still an important cause of morbidity and mortality today. Even if various scoring systems and laboratory findings are used to predict disease severity, practical and useful prognostic markers are still needed. In our study, we aimed to examine the significance of serum Tenascin-C and Procalcitonin(PCT) levels in the clinical course in patients diagnosed with acute pancreatitis.

Material-Method: The study was planned prospectively. 44 patients who were admitted to the Emergency Service of Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Health Practice and Research Hospital between March 2019-March 2020, diagnosed with acute pancreatitis by laboratory, clinical and imaging methods, were hospitalized in Gastroenterology or Internal Medicine Service and were followed up and treated prospectively. 40 healthy individuals who applied to Internal Medicine or Gastroenterology Clinic for any reason, who had no additional disease and whose infection clinic was excluded were included in the control group.

SPSS 22.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) program was used for the statistical analysis of the data obtained from the study.

Findings: The patient and control group consisted of 20 (45%) and 20 (50%) female gender, respectively. The mean age of the patient group was 65.45 ± 13.68 years, and the control group was 62.40 ± 15.69 years.

A significant difference was found between Tenascin-C and Atlanta, Ranson and Imrie scoring systems and was found to be moderately correlated according to the correlation coefficient. There was no significant difference between PCT and scoring systems.

Tenascin-C levels had a sensitivity of 76,5% and a specificity of 77,8% in predicting severe pancreatitis according to the Atlanta scoring system. Sensitivity for PCT was 68,8% and specificity was 41,7%. There was a statistically significant difference between Tenascin-C and Atlanta scoring system in determining severe pancreatitis.

In predicting patients hospitalized for ≥ 4 days, sensitivity of Tenascin-C was 53,3%, specificity 42,9%, sensitivity for PCT 66,7%, specificity 38,5%, sensitivity for WBC 80%, specificity 64,3%, sensitivity 53,3% for CRP, specificity% 50, sensitivity for ESR was 69%, and specificity was 63,6%. In our study, the inflammatory marker with the highest sensitivity and specificity in predicting the length of stay was WBC.

Conclusion: In our study, where we examined the importance of Tenascin-C and PCT molecules in the clinical course of acute pancreatitis patients, we found that Tenascin-C provides similar information about the course of pancreatitis with more than one scoring system and some inflammatory markers. Having different results from the literature on PCT made us think that a single measurement would not be sufficient in this group of patients and the number of complicated patients should be increased.

We think that the findings in our study have important results in the follow-up of acute pancreatitis patients and in determining their prognosis. Despite this, in order for the findings of our study, which has a high specificity, to be included in the literature in the long term, it should be supported by multi-center, prospective studies involving more patients.

Keywords: Acute Pancreatitis, Tenascin-C, Procalcitonin, Prognostic Markers

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pankreasın Yapısı	3
2.1.1 Pankreasın Anatomisi	3
2.1.2 Pankreasın Damarları	4
2.1.3 Pankreasın Lenfatikleri.....	4
2.1.4 Pankreasın Sinirleri	5
2.1.5 Pankreasın Kanalları	5
2.2 Pankreasın Fizyolojisi.....	6
2.3 Akut Pankreatit	7
2.3.1 Tanım ve İnsidans	7
2.3.2 Etiyoloji.....	8
2.3.3 Patogenez	13
2.3.4 Klinik Bulgular	14
2.3.5 Tanı	16
2.3.6 Laboratuvar Bulguları	16
2.3.7 Görüntüleme Yöntemleri	18
2.3.8 Prognoz ve Skorlama Sistemleri	20

2.3.9	Akut Pankreatite Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	25
2.3.10	Tedavi	27
2.4	TENASCİN-C	28
2.5	PROKALSİTONİN (PCT).....	30
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7.	KAYNAKÇA	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Akut Pankreatit
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTŞİ	: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CRP	: C-Reaktif Protein
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HB	: Hemoglobin
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NPV	: Negative Predictive Value
PCT	: Prokalsitonin
PLT	: Platelet
PPV	: Positive Predictive Value
SAP	: Severe Acute Pancreatitis
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell

ŞEKİLLER

Şekil 2.1- Pankreas anatomisi ve komşulukları	4
Şekil 2.2- Pankreatit patofizyolojisi	14
Şekil 2.3- Cullen ve Grey Turner Bulgusu	15
Şekil 2.4- Tenascin-C yapısı.....	29
Şekil 2.5- Prokalsitonin molekül yapısı	31
Şekil 4.1- Serum Tenascin- C ve Prokalsitonin değerlerinin skrolama sistemleri ile korelasyon grafiği (Spearman).....	39
Şekil 4.2- Atlanta skrolama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede serum Tenascin C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)	41
Şekil 4.3- Uzamış yatış süresini predikte etmede serum Tenascin-C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)	43
Şekil 4.4- Serum Tenascin C düzeylerinin giriş, remisyon anı ile kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği.....	44
Şekil 4.5- Prokalsitonin düzeylerinin giriş, remisyon anı ile kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği	45

TABLÖLAR

Tablo 2.1- Pankreatite neden olan ilaçlar	10
Tablo 2.2- Akut pankreatit nedenleri.....	12
Tablo 2.3- Non-Biliyer pankreatit için Ranson Kriterleri	20
Tablo 2.4- Biliyer pankreatit için Ranson Kriterleri	21
Tablo 2.5- Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	22
Tablo 2.6- BISAP skorlaması.....	22
Tablo 2.7- Imrie Kriterleri	23
Tablo 2.8- Balthazar Skorlaması (BT Şiddet İndeksi)(BTŞİ).....	24
Tablo 2.9- Revize Atlanta Kriterleri 2012	24
Tablo 4.1- Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve klinik özellikleri	34
Tablo 4.2- Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar verileri ve aralarındaki farklar	36
Tablo 4.3- Atlanta'ya göre ayrılan grupların prognostik skorlama sistemlerine göre puanları, serum Tenascin-C ve Prokalsitonin düzeyleri ve aralarındaki farklar	37
Tablo 4.4- Hastaların yatış anındaki serum Tenascin- C ve Prokalsitonin değerlerinin skorlama sistemleri ve diğer inflamatuvar belirteçler ile korelasyonu (Spearman)	38
Tablo 4.5- Atlanta skorlama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede serum Tenascin C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü.....	40
Tablo 4.6- Uzamış yatış süresini predikte etmede serum Tenascin C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) pankreastan salgılanan çeşitli enzimlerin aktivasyonu ile başlayan, pankreasın kendi kendini hasara uğratması ile devam eden inflamatuvar bir süreçtir. Sık görülen bu gastroenterolojik klinik durum, hafif seyreden ödematöz pankreatitten ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen nekrotizan pankreatite kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Hastalık etiolojisinin büyük bir bölümünü safra taşları ve alkol kullanımı oluşturmaktadır.

AP'ye bağlı ölümlerin %65'i ilk 2 hafta içinde ve %80'i ilk 1 ay içinde olmaktadır. Bu nedenle AP'de klinik seyir, hastaların erken tanı alması ve önceden prognoz tahmin edilmesiyle ilişkilidir. Ayrıca klinik komplikasyonların öngörülmesi ve mortaliteye sebep olacak durumların belirlenmesi önemlidir. Hastalarda erken dönemde hastalık ile ilgili bulguların kısıtlı olması nedeniyle halen daha basit ve kullanımı kolay inflamatuvar belirteçlere ve skoreleme sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Tenascinler, çok hücreli organizmaların gelişimi sırasında eksprese edilen ve inflamasyon, doku hasarı, tümör anjiyogenezi ve metastaz gibi çeşitli patolojik süreçlerde rol oynayan bir grup hücre dışı matris glikoproteinidir (2). Yetişkinlerde Tenascin-C ekspresyonu, genellikle geçici olan doku hasarı bölgesi ile sınırlıdır ve doku onarımı tamamlandıktan sonra Tenascin-C seviyesi normale döner. Buna karşılık, Tenascin-C'nin sürekli yüksek olması iltihabi durumlarda, doku iyileşmesinin yeniden şekillenme evresinde (remodeling) ve otoimmün hastalıklarda yaygındır (3).

AP'de doku hasarı, inflamasyonun yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle dolaşımdaki yüksek seviyelerdeki pro-inflamatuvar belirteçlerin düşürülmesi hasta iyileşmesinin göstergelerinden biridir (4). Karaciğerde sentezlenen bir protein olan C-reaktif protein (CRP), doku hasarı, cerrahi girişimler, travma, yanık, kalp krizi, inme, otoimmün inflamatuvar hastalıklar, akut ve kronik enfeksiyonlarda hızlı bir şekilde artar. Bu nedenle klinik pratikte sıkça kullanılan önemli bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilir (5).

Sağlıklı kişilerde kanda tespit edilemeyecek düzeylerde bulunan Prokalsitonin (PCT), doku hasarına neden olabilen inflamasyon, enfeksiyon ve organ yetmezliği gibi durumlarda tiroid bezi C hücreleri, akciğer ve karaciğer gibi organlarda bulunan nöroendokrin dokulardan hızla salgılanarak kanda yüksek seviyelere çıkar. Bu sebeple son yıllarda doku hasarı ve enfeksiyon göstergesi olarak iyi bir belirteç olarak kullanılmaktadır (6).

AP'de erken tanı ve prognoz tayini hem hastaya verilebilecek en uygun tedavinin seçilmesinde hem de gelişebilecek morbidite ile mortaliteye engel olunması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla ucuz ve invazif olmayan inflamatuvar belirteçlerin günlük uygulamada kullanıma girmesi pankreatit hastalarının yönetiminde büyük fayda sağlayacaktır. Biz de çalışmamızda, son dönemde bazı inflamatuvar hastalıklarda da incelenmiş ve önemli bir inflamatuvar molekül olarak kabul edilen Tenascin-C ile AP hastalık tanısı, şiddeti, prognostik skorlama ve görüntüleme yöntemleri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreasın Yapısı

2.1.1 Pankreasın Anatomisi

Pankreas L2 vertebra hizasında yerleşmiş karın arka duvarında yer alan retroperitoneal bir organdır. Solda dalak hilusu, sağda duodenum kavsi komşuluğunda yatay olarak yerleşir. Erişkin bir bireyde yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda ve 75-100 gr ağırlığındadır. Üst bölümünde bursa omentalis, alt bölümünde omentum majus ve ön bölümünde transvers mezokolon ile ilişkilidir (Şekil 2.1) (7,8).

Yumuşak, sarımtırak - hafif kırmızımsı renkte olan pankreas, baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 kısımdan oluşan bir organdır. Ayrıca processus uncinatus adlı bir de aksesuar lobu bulunmaktadır (9,10).

Pankreas başı, orta hatta duodenum kavsi içinde L2 vertebra seviyesine kadar uzanır. Koledok kanalı pankreas başının içinden geçerek sonlanır. Üstte vena portadan başlayıp altta mezenterik vene uzanan hayali bir çizgi pankreas baş ve boyun kısmını birbirinden ayırır (11,12).

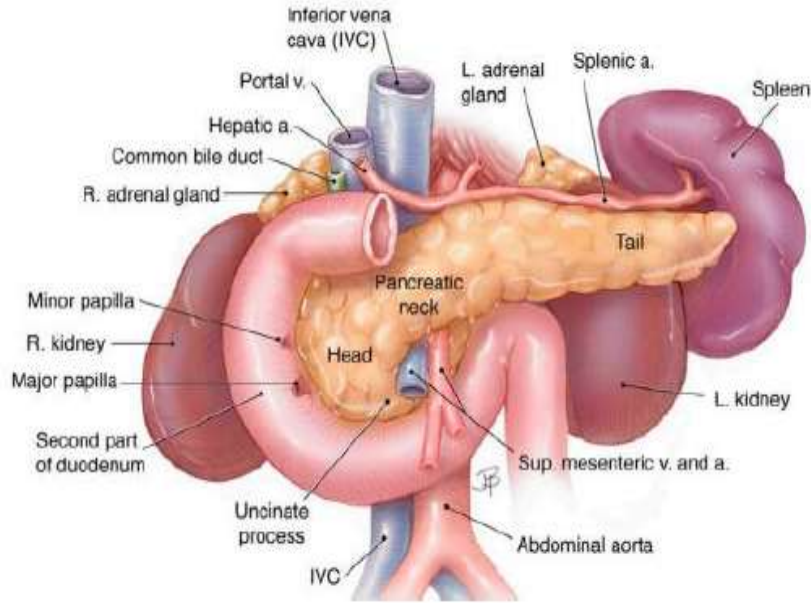
Pankreas boynu, pankreasın baş kısmından sonra gelen, genişliği ortalama 2 cm olan, pankreasın kısmen daralmış bir bölümüdür.

Pankreasın gövdesi, vena mesenterica superior solundan başlar ve L1 vertebra hizasına uzanır. Komşuları; duodenumun dördüncü kıtası, jejunal intestinal anslar, transvers kolonun sol yanı ve Treitz ligamentidir (13,14).

Processus uncinatus pankreas başının bir parçası olup vena porta ile superior mezenterik damarların arkasında, vena cava inferior ile aortun ise önünde yer alır. Processus uncinatus her insanda bulunmayabilir (11,14).

Pankreasın kuyruk kısmı, splenorenal ligamentin içinde olup solda splenik hilus, altta kolonun splenik fleksurası ve arkada ise sol renal hilus komşuluğundadır (11,14).

Şekil 2.1: Pankreas anatomisi ve komşulukları



2.1.2 Pankreasın Damarları

Pankreasın arteriyel kan akımını sağlayan 3 adet arter bulunmaktadır. Bunlar ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterdir. Organi besleyen superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter ise çölyak trunkusun dalıdır. Splenik arter pankreasın üst kenarı boyunca seyrederek ve seyri sırasında organa pek çok küçük dallar verir.

Pankreas bezinin venleri, arterlere paralel olarak seyrederek. Pankreasın venöz drenajı; vena portaya dökülen üst pankreatikoduodenal ven ve superior mezenterik vene dökülen alt pankreatikoduodenal ven ile olmaktadır (15).

2.1.3 Pankreasın Lenfatikleri

Pankreas bezinin lenfatik drenajı çok yoğundur. Lenfatik akım, bez parankimi içinde interlobüler alandan başlamakta olup ardından sırasıyla pankreasın yüzeyine ve oradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf

kanalları çoğunlukla kan damarları ile birlikte seyretmektedir. Pankreas baş kısmı temel olarak çölyak lenf nodlarına drene olurken organın ön bölgesine ait lenfler peripilorik nodlara drene olurlar. Kuyruk ve gövde bölümü ise dalak damarları boyunca pankreatikolienal düğümlerin içerisine drene olmaktadır (14,16).

2.1.4 Pankreasın Sinirleri

Pankreas hem sempatik hem de parasempatik olarak inerve edilmektedir. Bezde vagal inervasyon (parasempatik) baskındır. Efferent lifler sağ vagal sinirin çölyak dalı aracılığıyla pankreasın interlobüler septumunda bulunan ganglionlara gelmektedir. Bu nöronal bağlantıların ganglion sonrası lifleri, pankreas adacıklarını, kanallarını ve asinuslarını kontrol etmektedir. Bu nedenle pankreas bezi malignitelerinde ve kronik pankreatitte dönem dönem görülen şiddetli ağrıların kontrolünde çölyak ganglionların çıkarılması veya alkol enjeksiyonu ile blokajı faydalı olabilmektedir. Organın vasküler yapılarının inervasyonunu ise çölyak plexus yoluyla splenik sinirlerden gelen sempatik lifler sağlamaktadır (7,15).

2.1.5 Pankreasın Kanalları

Pankreasın ekzokrin vasıftaki salgılarını barsaklara ulaştıran Wirsung ve Santorini isimli 2 adet duktal yapısı bulunmaktadır. Wirsung kanalı pankreasın ana kanalı olup kuyruk kısmından başlayıp sağa doğru seyrederek pankreasın gövde, boyun ve baş kısmını geçmekte; ardından koledok ile bir araya gelerek ampulla vateriden duodenuma açılmaktadır. Santorini adındaki aksesuar kanal ise sadece baş kısmını drene etmektedir. Santorini kanalı Wirsung kanalına göre daha kısadır. Her iki kanalın değişik anatomik varyasyonları olabilir. Vakaların %60'ında her iki kanal duodenuma açılırken, %30'unda Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşımaktadır. Bu gruptaki vakalarda Santorini kör uçla sonlanmaktadır. %10 olguda ise Santorini tüm sekresyonları taşımakta olup Wirsung küçüktür veya hiç gelişmemiştir (14,17-19).

2.2 Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki şekilde salgı yapabilen mikst yapılı bir bezdir. Asinüs yapıları ve Langerhans adacıkları isminde başlıca iki tip dokudan meydana gelmektedir. Asinüs yapıları aracılığıyla intestinal kanala sindirim enzimleri gelmekte iken Langerhans adacıklarından ise doğrudan kana insülin ve glukagon hormonları salgılanmaktadır. Ortalama bir insanda pankreas bezi, yaklaşık 0,3 milimetre çapında 1-2 milyon Langerhans adacığınadır. Bu adacıklar birbirinden farklı boyanmaktadır ve bu sayede 3 farklı gruba ayrılmaktadır:

Alfa hücreleri: Glukagon salgılayan alfa hücreleri Langerhans adacığını oluşturan hücrelerin yaklaşık olarak 1/4'ünü meydana getirmektedir.

Beta hücreleri: İnsülin ve fonksiyonu tam anlaşılamamış amilin hormonu salgılayan beta hücreleri tüm hücrelerin yaklaşık % 60'ını oluşturur.

Delta hücreleri: Langerhans adacıklarındaki hücrelerin %10'unu oluştururlar ve somatostatin salgılanmasından sorumludurlar.

Pankreasta yer alan asinüslerden, içerisinde 20'den fazla sindirim enzimi bulunan, günlük 1500-2000 ml miktarında şeffaf görünümlü, izotonik, alkali (pH: 8-8,3) yapıda olan sıvı sekresyonu olur. Sekresyondaki başlıca pozitif yüklü iyon sodyum (Na), potasyum (K) ve magnezyum (Mg) iken temel negatif yüklü iyon ise klor (Cl) dur. Ekzokrin salgı arttıkça bikarbonat (HCO_3) yoğunluğu artarken Cl azalmakta, artan bikarbonat konsantrasyonu ise mideden duodenuma geçen kimusun nötralizasyonu sağlamaktadır.

Pankreastan salgılanıp sindirimi sağlayan ekzokrin sekresyonlar 0,3 mg/ml proteinden oluşmakta olup bunların da %90 kadarını proenzim ve enzimler meydana getirmektedir. Bu salgı proteinleri sindiren tripsin, kimotripsin, ribonükleaz, karboksipolipeptidaz, deoksiribonükleazı; karbonhidratları sindiren amilazı; yağları sindiren lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazı içerir.

Normalde pankreas yapısındaki proteinleri sindiren enzimler inaktif formda salgılanır; bu enzimler barsak lümenine geçtikten sonra aktif hale geçerler. Enzimlerin bu özellikleri pankreasın kendi kendini sindirmemesi açısından önemlidir. Pankreasta tripsin inhibitörü denilen ve enzimlerin inaktif durumda kalmasını sağlayan maddeler salgılanır. Ancak tripsin inhibitörü pankreas bezinde ağır hasar durumu veya kanal tıkanıklığı oluştursa enzimleri inaktif hale getirmede yetersiz kalmaktadır. Bu durumda pankreas kendini sindirmekte ve sonuç olarak akut pankreatit tablosu ortaya çıkabilmektedir (20).

2.3 Akut Pankreatit

2.3.1 Tanım ve İnsidans

AP pankreasın inaktif durumda bulunan fakat çeşitli tetikleyici faktörler ile (safra yolu hastalıkları, alkol, travma, enfeksiyöz nedenler vb.) aktif hale geçen enzimlerinin, pankreatik ve peripankreatik dokulara karşı oluşturdukları yıkım sonucunda görülen doku hasarı ve yaygın inflamasyon ile karakterize, sık görülen bir hastalıktır (21). AP, olguların %80'inde hafif semptomlar ile kendisini sınırlarken, kalan %20 olguda sepsis, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüm gibi ciddi klinik durumlar ile seyredebilmektedir (22).

Tanı; ani başlangıçlı, sırta vuran karın ağrısı; serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin normalin 3 katından fazla artmış olması; bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografide (USG) AP'ye özgü bulguların izlenmesi kriterlerinden en az 2 tanesinin olması ile koyulur (23).

AP insidansı dünya genelinde 100.000'de 5-80 arasında değişmektedir. Bunun nedeni AP insidansının bölgesel farklılıklar göstermesidir. Finlandiya'da AP insidansı 100.000'de 73,4 iken Almanya'da bu oran 100.000'de 17,5 olarak gösterilmiştir (24,25).

AP'nin görülme sıklığı ırklar arasında da değişiklikler göstermektedir. Amerika'daki yerlilerde 100.000'de 4 sıklıkta görülen AP, beyazlarda 100.000'de 5,7, zencilerde ise 100.000'de 20,7 oranında görülmektedir. AP nedenli hastaneye yatış oranı siyah ırkta 3 kat daha fazla saptanmıştır (26).

AP'de ölüm genellikle ilk 2 haftalık dönemde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve organ yetmezliğinden kaynaklanırken, 2 haftayı geçen sürelerde sepsis ve komplikasyonlarından kaynaklanır (27,28). Akut pankreatit çalışmalarının sistematik bir incelemesinde, toplam mortalite oranı yaklaşık olarak %5 bulunmuştur. Nekrotizan pankreatitli hastalarda bu oran %17'ye kadar yükselmiştir (29).

2.3.2 Etiyoloji

Birden çok etken AP etiyolojisinde yer almasına rağmen en sık gözlenen iki etiyolojik faktör safra taşı ve kronik alkol kullanımıdır. Etiyolojisi tespit edilemeyen %10-30 oranında AP, idiyopatik olarak adlandırılmaktadır (30). Ülkemizde akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıdır (31-33).

Safra Taşları: Safra kesesi taşları (mikrolitiazis dahil), vakaların %40 ila %70'ini oluşturmaktadır ve AP'nin en yaygın nedenidir (34). Bununla birlikte, safra taşı olan hastaların sadece %3 ila %7'sinde pankreatit gelişmektedir (35,36).

Safra kesesi taşlarının pankreatiti hangi mekanizmayla tetiklediği tam olarak bilinmemektedir. Safra taşı pankreatitinde olası başlangıç olarak iki öngörü mevcuttur; bunlardan ilki safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici olarak tıkanması nedeniyle safranin pankreatik kanala geri akmasıdır. Bir diğer öngörü ise ampullanın taş veya taşlara sekonder olarak ya da bir taşın geçişinden kaynaklanan ödem nedeniyle tıkanmasıdır (37,38). Safra taşı olan erkek hastalarda AP gelişme riski kadınlara oranla daha fazla olmasına rağmen safra taşına bağlı AP insidansı kadınlarda daha fazladır (35). Küçük boyutlu safra kesesi taşları daha büyük olan taşlara oranla AP açısından daha yüksek riskli bulunmuştur (39).

Alkol: ABD'de AP vakalarının yaklaşık %25 ila %35'inden alkol sorumludur (40). Alkolün pankreatik asiner hücrelerden sindirim enzimlerinin sentezini artırarak veya bu hücrelerin kolesistokinine karşı duyarlılığını

fazlalaştırarak pankreatit tablosu gelişmesine neden olabileceği düşünölmektedir (41,42).

Hipertrigliseridemi: 1000 mg/dl'nin (11 mmol/l) üzerindeki serum trigliserit seviyeleri AP ataklarını tetikleyebilirken daha düşük seviyelerdeki trigliserit düzeyleri de şiddete katkıda bulunabilir (43,44). Hipertrigliseridemi, AP vakalarının %1 ila %14'ünü oluşturmaktadır (45,46).

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP): AP, tanı amaçlı ERCP yapılan hastaların %3'ünde, tedavi amaçlı ERCP uygulananların %5'inde, Oddi sfinkterinde manometrik çalışma yapılan hastaların %25'inde görülür (47). İşlemi gerçekleştiren doktor, hasta ve yapılacak işlem gibi birden çok etkenin post-ERCP pankreatit riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (48).

Genetik risk: Kalıtsal pankreatitler nedeni bilinmeyen tekrarlayan AP ataklarıyla veya çocukluk çağı pankreatiti olarak ortaya çıkabilmekte, sonuç olarak kronik pankreatite ilerleyebilmektedir. Katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1 genindeki mutasyonlar otozomal dominant geçişli, CFTR genindeki mutasyonlar ise otozomal resesif geçişli kalıtsal pankreatit tablosu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca pankreatit, SPINK1 genindeki hastalık modifiye edici olarak işlev gören ve diğer etkenlere bağlı(genetik ve çevresel faktörler) pankreatit gelişme ihtimalini azaltabilen gendeki mutasyonlar ile de ilişkilendirilmiştir (49).

İlaçlar: İlaçlara bağlı pankreatit oldukça nadir (<%5) görölmektedir (50-53). İlaça bağlı pankreatitin prognozu genellikle çok iyidir ve mortalite düşüktür (54).

İlaça bağlı pankreatit mekanizmaları arasında immünolojik reaksiyonlar, doğrudan toksik etki, toksik bir metabolit birikimi, iskemi, intravasküler tromboz ve pankreatik sıvının viskozitesinin artması sayılabilir (55,56).

Olgu sayısına göre pankreatite neden olan ilaçlar I'den IV'e kadar sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1). Sınıf I ve II ilaçlar, akut pankreatite neden olma riski en yüksek ilaç grubudur (57).

Tablo 2.1: Pankreatite neden olan ilaçlar

SINIF I	SINIF II	SINIF III	SINIF IV
α -methyldopa	Acetaminophen	Alendronate	Adrenocorticotrophic hormone
Codeine	Chlorothiazide	Atorvastatin	Ampicillin
Enalapril	Erythromycin	Carbamazepine	Betamethasone
Furosemide	Estrogen	Captopril	Capecitabine
Isoniazid	L-asparaginase	Ceftriaxone	Cisplatin
Metronidazole	Propofol	Hydrochlorothiazide	Colchicine
Simvastatin	Tamoxifen	Indomethacin	Cyclophosphamide
Tetracycline		Interferon/ribavirin	Danazol
Amiodarone		Irbesartan	Diazoxide
Azathioprine		Lisinopril	Diclofenac
Dexamethasone		Metformin	Doxorubicin
Lamivudine		Prednisone	Finasteride
Losartan		Prednisolone	5-fluorouracil
			Fluvastatin
			Gemfibrozil
			Interleukin-2
			Ketoprofen
			Nitrofurantoin
			Octreotide
			Penicillin
			Ramipril
			Rifampin
			Risperidone
			Ritonavir
			Rosuvastatin
			Sertraline
			Tacrolimus
			Vigabatrin/lamotrigine
			Vincristine

Pankreatik kanal yaralanması: Künt veya penetran travmalar pankreasa zarar verebilir fakat bu tür yaralanmalar organın retroperitoneal anatomisi nedeniyle sık olarak görülmez. Daha çok delici kesici alet ile meydana gelen penetre travmalarda pankreatit gelişir. Künt travmalar organda

ezilmeye ve pankreatik kanallarda hasara yol açarak pankreatite neden olabilirler (58,59).

Diğer Nadir Nedenler:

Ampullar bölgede stenoza neden olup pankreatit gelişmesini sağlayan durumlar arasında biliyer askariasis, periampullar divertikül ve pankreatik ve periampullar tümörler bulunur (60-62).

Otoimmün pankreatit, akut pankreatitin nadir bir nedenidir; hastalar genel olarak kilo kaybı, sarılık ve görüntülemelerde maligniteyi taklit eden pankreasta genişleme ile başvururlar. Nadir durumlarda, Çölyak hastalığına sekonder duodenal inflamasyon ve papiller stenoz da tekrarlayan AP ataklarına neden olabilmektedir (63).

Herhangi bir nedenle oluşan hiperkalsemi durumu da AP'ye yol açabilir, ancak insidansı düşüktür (64,65). Hiperkalseminin pankreatite neden olmasıyla ilgili tahmin edilen mekanizmalar arasında pankreas kanalında kalsiyum birikimi ve pankreas parankiminde tripsininojenin kalsiyum ile aktive olması bulunmaktadır (64-67).

Pankreatit aşağıdaki bazı enfeksiyonlarla da ilişkilendirilmiştir (68,69):

Virüsler: Kabakulak, Cocksackievirus, Hepatit B, Sitomegalovirüs,

Varicella-Zoster, Herpes Simpleks, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)

Bakteriler: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella

Mantarlar: Aspergillus

Parazitler: Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris

Bu enfeksiyonların pankreatite yol açma sıklığına ilişkin yeterli veri yoktur. Bir seride, HIV için seropozitif olup hastanede yatan 939 hastanın yüzde 4,7'sinde akut pankreatit meydana geldiği bildirilmiştir (70).

Pankreasın iskemik durumları klinik olarak anlamlı pankreatitin nadir bir nedenidir. İskemi sonucu ortaya çıkan pankreatitler vaskülit (sistemik lupus

eritematozus ve poliaritit nodoza), ateroembolizm, intraoperatif hipotansiyon ve hemorajik şok ile ilişkili olarak bildirilmiştir (71-75).

AP'li hastaların %25 ila 30'unda öykü, laboratuvar testleri ve görüntülemeler ile belirgin bir etiyoloji saptanamaz ve hastalık idiyopatik AP olarak adlandırılır. Tekrarlayan AP vakalarında detaylı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), endoskopik ultrason, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), mikrolitiazis için safra analizi ve Oddi sfinkteri manometrisi dahil detaylı birçok araştırmadan sonra bile idiyopatik AP oranı %15-25 arasına ineabilmektedir. Bunun gibi birçok veri idiyopatik AP vakalarının çoğunda altta yatan karmaşık genetik risk profillerinin olduğunu düşündürmektedir (76,77). Tüm AP nedenleri tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2: Akut pankreatit nedenleri (78,79)

Obstrüktif Nedenler	• Safra taşları ve Safra çamuru • Koledok kisti ve koledokosel • Tümörler • Parazitler • Oddi sfinkter disfonksiyonu • Kronik pankreatit • Duodenal obstrüksiyon (duodenum divertikül, Crohn hastalığı) • Diğer nedenler: Koledok taşları, duodenal divertiküller
Toksinler	• Akrep sokması • Organofosfat insektisitler • İlaç • Alkol
Metabolik Nedenler	• Hipertrigliseridemi • Hiperkalsemi
İnfektif Nedenler	• Mycoplasma • Lejyonella • Leptospira • Salmonella • Kabakulak, • Koksaki • Hepatit B • Sitomegalovirus

	• Varisellazoster • Herpes • Ascaris • Kriptosporodiyum • Toksoplazma
Genetik nedenler	• PRSS1 • SPINK1 • CFTR
Diğer	• Post-ERCP • Postoperatif (abdominal ve kardiyak cerrahi sonrası) • Vasküler-İskemik • Travma • İdiyopatik

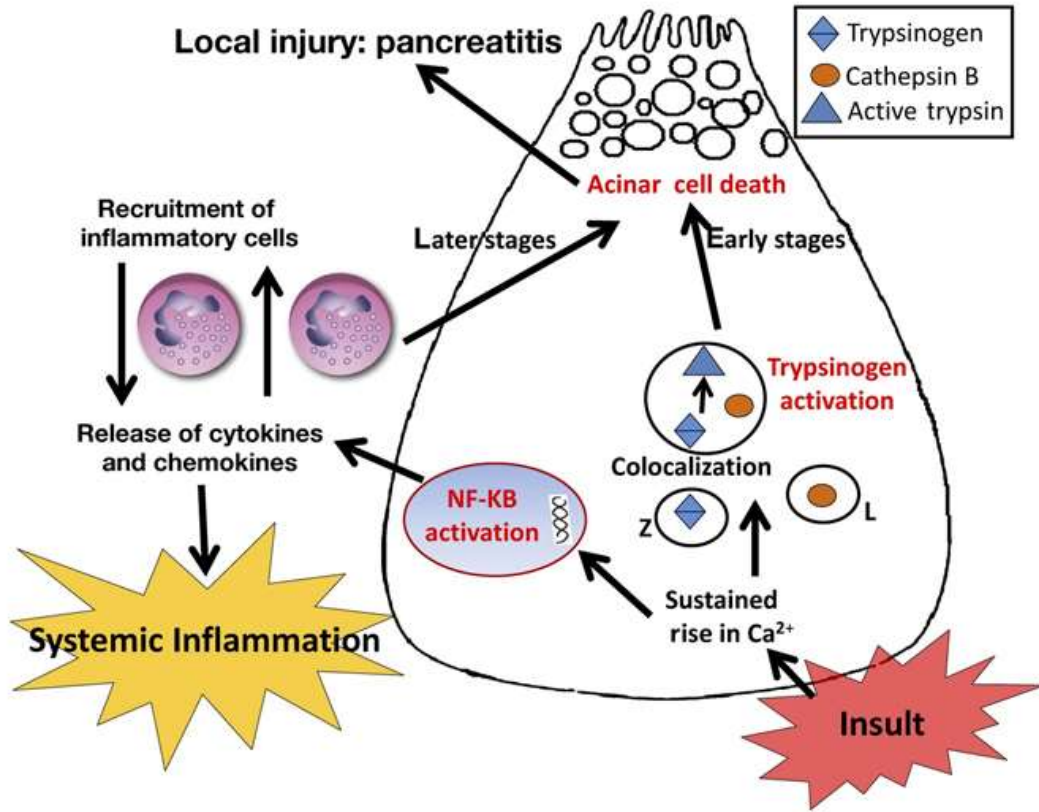
2.3.3 Patogenez

Pankreas bezinde pankreatit ile sonuçlanan inflamatuvar sürecin başlangıcında temel olarak proteolitik enzimler suçlansa da patogenez hala net olarak açığa çıkarılamamıştır.

Etiyolojik faktörden bağımsız olarak tripsinin kontrolsüz aktivasyonu pankreatiti başlatan başlıca olaydır (Şekil 2.2). Tripsinin bez içerisinde aktive olması; organın kendini sindirmesine, asinüslerdeki yapısal bütünlüğün dağılmasına ve pankreasta hasar sürecinin başlamasına sebebiyet verir. Enzimlerin aktifleşmesi pankreas hücrelerini yapısal olarak tahrip ederek nekroza yol açar. Tripsinin direkt olarak kinin ve kompleman sistemlerini harekete geçirmesi, yine bu mekanizmaya nekroza uğrayan hücrelerin de destek olması sonucu inflamatuvar hücreler olan makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler aktive olur. Bu hücrelerin harekete geçmesi sonucu IL1, IL6, IL8 ve TNF-alfa üretimi sonucu olarak organda inflamatuvar süreç başlamış olur. Salgılanan sitokinler ortama daha fazla inflamatuvar hücrenin gelerek inflamasyonun artmasına neden olur. Ayrıca bu sitokinler SIRS tablosunun meydana gelmesinde de etkilidirler. Sistemin diğer yanındaki işleyişte ise IL10

gibi antiinflamatuvar sitokinler vücutta meydana gelen inflamasyonun azaltılabilmesi için aktive olurlar (80,81).

Şekil 2.2: Pankreatit patofizyolojisi



2.3.4 Klinik Bulgular

Pankreatitte temel belirti devamlı ve künt karakterde kendini gösteren karın ağrısıdır. Ağrı genellikle epigastrik bölge ve/veya sağ üst kadranda lokalize olup progresif seyretme eğilimindedir. Akut başlangıçlı olan ağrı sırta yansıyan karakterdedir. AP'de ağrı, hafif düzeyden dayanılmaz derecede şiddetli ağrıya kadar geniş spektrumda kendini gösterebilir. Vücut ekseninin dik olarak durması ağrıyı daha da şiddetlendirir. Bu nedenle hastalar sıklıkla gövdelerini fleksiyona getirme eğiliminde olurlar (82).

Fizik muayene bulguları, ateş ve kalp hızı gibi vital değişiklikler hastalık şiddeti ile artış göstermektedir. Ateş (%76) ve taşikardi (%65) en sık saptanan anormal vital göstergelerdir. Abdominal hassasiyet, distansiyon ve daha çok üst karında izlenen defans pek çok hastada saptanan fizik muayene bulgularıdır. İntestinal motilite ileusa sekonder azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir. Olguların %28'lik kısmında sarılık görülmektedir (82).

Pankreatitin şiddetli nekrotizan karakterde olduğunu ve/veya karın içine (retroperitoneal alandaki kanamalara da işaret eder) kanama olduğunu gösteren nadir gözlenen iki muayene bulgusu mevcuttur. Bunlar periumblikal bölgede ekimoz ile seyreden Cullen bulgusu ve karın yan bölgesinde ekimoz ile seyreden Grey Turner bulgusudur (Şekil 2.3) (82,83).

Şekil 2.3: Cullen ve Grey Turner Bulgusu



Cullen Bulgusu

Grey Turner Bulgusu

Pulmoner bulgular şiddetli akut pankreatiti (severe acute pancreatitis(SAP)) düşündürmekte olup vakaların %10 ile %20'lik kesiminde gözlenir. Solunum sistemi ile ilgili belirtiler skalası hafif dereceli hipoksemiden Akut Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) kadar geniş spektrumda olabilmektedir. Pankreatit hastalarında görülen yüzeysel solunum paterni ile takipne, hastalarda izlenen plevral efüzyon ve diyafram irritasyonu ile ilişkilendirilmiştir. AP'de sıklıkla plevral efüzyon görülebilmekte olup hastalık ile ilişkili olarak görülen efüzyon genellikle kendiliğinden rezorbe olarak kaybolmaktadır (84).

2.3.5 Tanı

AP tanısı aşağıda belirlenmiş 3 kriterden 2'sinin pozitif olması ile konulur (85):

1. Tipik karın ağrısı olması,
2. Serum amilaz veya lipaz seviyelerinin normalin 3 katı veya daha çok artmış olması,
3. Görüntüleme yöntemlerinde (USG veya BT) AP'in tipik bulgularının izlenmesi

2.3.6 Laboratuvar Bulguları

Serumda bakılan amilaz ve lipaz değerleri AP tanısında ilk akla gelen testler olmasına rağmen prognoz ve klinik seyir ile ilgili fikir veren başka birçok parametre mevcuttur (86).

Serum amilaz seviyeleri AP ile ilişkili belirtiler başlamadan birkaç saat önce artmaya başlamakta olup genellikle hastalık belirti verdikten 3-5 gün sonrasında normal aralıklarına geri dönmektedir. Hastalık seyrinde amilaz değerlerindeki düşüşün gecikmesi veya düştükten sonra tekrar yükselme eğilimi olması halinde abse veya psödokist gibi AP komplikasyonları düşünülmelidir. Amilaz, pankreatit dışında kronik böbrek hastalığında, tükrük bezi

patolojilerinde, biliyer hastalıklarda, diyabetik ketoasidozda, gebelikte, yanıkta ve bazı malignitelerde de yükselebilir (87,88).

Yarı ömrünün amilaza göre daha uzun olması nedeniyle lipaz AP'de geç dönemde daha iyi bir belirteçtir. Etiyolojik faktörün alkol olduğu pankreatitlerde duyarlılığı amilaza göre daha yüksektir. Lipaz da amilaz gibi pankreas dışı bazı patolojilerde yüksek olabilir. Pankreatit hastalarında %95-100 oranında lipaz yüksekliği bildirilmiş olan çalışmalar olmasına rağmen genel görüş AP tanısında amilaz ve lipazın birlikte kullanılması gerektiğidir (89-91).

Bir akut faz reaktanı olan CRP, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlere karşı salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda pankreatit nedeni ölen hastalarda diğer hastalara göre CRP artışının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Maliyet olarak düşük ve yararlılık olarak yüksek olması CRP'nin AP şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılmasına neden olmaktadır (92,93).

AP kliniğinde üçüncü boşluklara sıvı kaybı nedeni hemokonsantrasyon olmakta, laboratuvar tetkiklerinde hematokrit değerleri yüksek izlenebilmektedir. Hastaların ilk başvuruları sırasında hematokrit değerindeki yükseklik ve bu yüksekliğin ilk 24 saat içerisinde düşmemesi kliniğin kötüye gidebileceğini tahmin etmekte kullanılan bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Benzer şekilde üre değerindeki artış da sıvı kaybına işaret etmektedir. Bu nedenle hematokrit ve üre değerlerinin ikisi birlikte hastaya verilecek sıvı tedavisinin yeterliliği hakkında bilgi verebilmektedir. Kan üre nitrojeni (BUN) 20 mg/dl'den yüksek olan hastalarda mortalite riskinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi kreatinin değerinin yüksek olmasının da pankreatik nekroz gelişim riskinin yüksek olduğunu gösterdiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (92, 94, 95).

İnflamatuvar bir süreç olan pankreatitte lökositoz görülebilecek laboratuvar değişikliklerinden bir tanesidir. Biliyer nedenlere bağlı gelişen pankreatit tablosunda AST-ALT yüksekliği de izlenebilmektedir. Özellikle ALT değerinin >150 IU/L değerleri etiyolojide biliyer nedenleri ön planda düşünmemize neden olmaktadır (96).

İdrar tripsinojen aktivasyon peptidi, PCT, pankreatik-associated protein, fosfolipaz A-2, serum tripsinojen-2, platelet aktive edici faktör, substance-P, TNF-alfa veya soluble tümör nekrozis faktör reseptörü, IL-1, IL-6, IL-8 gibi birçok belirtecin pankreatitli hastalarda ilk tanı ve klinik gidişatı göstermedeki rolü araştırılmaya devam etmektedir (97).

Rölatif insülin eksikliğine bağlı hiperglisemi, yağ nekrozu gelişen bölgelerde kalsiyum tuzlarının çökmesine bağlı geliştiği düşünülen hipokalsemi, biliyer pankreatit tablosunda ALP-GGT ve bilirubin değerlerinde yükseklikler, inflamatuvar sürece sekonder eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artışı gibi birçok metabolik değişiklik ve laboratuvar bulguları da görülebilmektedir.

2.3.7 Görüntüleme Yöntemleri

1) Direkt Karın ve Akciğer Grafisi

Karın ağrısına neden olabilecek diğer akut patolojilerin ayrımı için direkt batın grafisi çekilebilir. Direkt batın grafisinde pankreatitli hastalarda pankreasa komşu barsak anslarının bir kısmında görülen izole dilatasyon bulgusu “sentinel loop” belirtisi, kolonik anslarda cut-off sign (splenik fleksuradaki gaz görüntüsünün sonlanması), belirtileri görülebilir. Yine biliyer pankreatit olgularında safra kesesinde taş, kronik pankreatitte organda kalsifiye odaklar grafilerde görülebilecek diğer bulgulardır. Akciğer grafisinde ise pankreas komşuluğunda sol diyafragmada elevasyon, sol akciğer bazalinde atelaktazi alanı ve plevral efüzyon izlenebilmektedir (98).

2) Abdominal Ultrasonografi (USG)

Düşük maliyetli, gerektiğinde tekrar edilebilir oluşu ve noninvazif olması nedeniyle USG sık tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Pankreatit etiyolojisinde yer alan hepatobiliyer nedenler ile ilgili fikir vermede önemli yeri olan USG, pankreatit tanısı koymada %70-80 oranında tanısal değere sahiptir. AP’de pankreas ödem nedeniyle boyutu artmış, hipoekoik yapıda izlenebilir. Bunun dışında komplike olgularda psödokist, abse gibi görünümlemler ile kronik

pankreatit olgularında kalsifiye odaklar da USG ile tespit edilebilecek görünümeler arasındadır (98,99).

3) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

AP tanısında rutin kullanımına gerek olmamasına rağmen abdominal BT tanıyı doğrulamak ve komplikasyonları saptamak için iyi bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (100,101). BT'de AP tanısı koyabilmek için hastalık şiddeti de önemli bir parametredir. Şiddetli seyretmeyen olguların yaklaşık %30'unda herhangi bir BT bulgusu saptanmayabilir (102,103).

BT'de izlenen değişimler hastalada çok geniş aralıkta görülebilmektedir. Bulgular izole veya fokal pankreatik genişlemeden peripankreatik yaygın ödem veya şiddetli nekroza kadar değişiklik gösterebilir (104). Erken dönemde çekilen BT'lerde pankreatik nekroz gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle nekrozu göstermek istediğimiz hastalarda 72 saat sonrasında BT çekimi düşünülmelidir (101).

4) Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Non-invaziv bir tetkik olan MRG pankreatik kanalı ve safra kanallarını göstermede BT'ye göre daha üstün olmakla beraber tanı koymada BT ile eşdeğerdir. Gebelik, alerjik reaksiyonlar ve böbrek yetmezliği gelişen hastalarda BT'ye alternatif olarak kullanılabilir (105).

5) Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP)

İdiyopatik grupta sınıflandırılan AP tanılı olgularda etiyolojiyi saptamada yararlanılan bir yöntemdir. Hem tanı hem tedavide kullanılabilen ERCP ile ampuller bölge tümörleri, kanal darlıkları tanısı koyulabilmekte; ayrıca kolanjit ile seyreden pankreatit hastalarında sfinkterotomi ile tedavi olanağı da sağlanabilmektedir (82,106,107).

2.3.8 Prognoz ve Skorlama Sistemleri

Ranson Kriterleri: AP şiddetini belirlemede kullanılan en eski skorlama sistemlerinden biridir (108). 11 kriterden oluşan skorlama sisteminde 5 kriter ilk başvuru anında kullanılmakta iken 6 kriter ise 48 saat sonraki değerlendirme için kullanılmaktadır (Tablo 2.3). Bu sistem sonraki zamanlarda biliyer pankreatiti de kapsaması amacıyla toplam 10 kriterden oluşacak şekilde yeniden revize edilmiştir (Tablo 2.4) (109). Mortalite oranı artan skor puanı ile artmaktadır. 11 parametre bulunan sistemde <3 puan alan hastalarda ölüm oranı %0 ile %3 arasında iken, ≥3 puan alanlarda %11-15, ≥6 puan alanlarda %40 seviyesinde bulunmuştur (29).

Tablo 2.3: Non-Biliyer pankreatit için Ranson Kriterleri

	Başvuru Anında	İlk 48 saatte
1	Yaş >55	Hematokrit >%10 düşüşü
2	WBC >16000 mm ³	BUN >5 mg/dL artışı
3	Glukoz >200 mg/dL	Serum Ca <8 mg/dL olması
4	LDH >350 IU/L	Arter PaO ₂ <60 mmHg olması
5	AST >250 U/dL	Baz açığı >4 mEq/l olması
6		Sıvı açığının >6 lt olması

Tablo 2.4: Biliyer pankreatit için Ranson Kriterleri

	Başvuru Anında	İlk 48 saatte
1	Yaş >70	Hematokrit >%10 düşüşü
2	WBC >18000 mm ³	BUN >2 mg/dL artışı
3	Glukoz >220 mg/dL	Serum Ca <8 mg/dL olması
4	LDH >400 IU/L	Baz açığı >5 mEq/l olması
5	AST >250 U/dL	Sıvı açığının >4 lt olması

APACHE-II(Acute physiology and chronic health evaluation)

Skorlaması: APACHE-II skorlaması kritik yoğun bakım hastalarının takibi için geliştirilen bir sistemdir. Yaş ve kronik hastalıkları da içeren 12 değişik parametreyi içermektedir. Şiddetli AP tanısında negatif prediktif değeri iyi olmasına rağmen pozitif prediktif değeri ortalama seviyelerdedir. APACHE-II skorunun ilk 48 saatte düşmesi hafif pankreatiti düşündürürken, skorun artması ise ciddi pankreatiti düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda puanı <8 olan hastalarda mortalite oranının %4'ten düşük olduğu tespit edilmiş iken skoru >8 puan olan hastalarda ise bu oranın %11-18 arasında değiştiği görülmüştür (29,110).

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) Skoru:

SIRS varlığı, artan mortalite ile ilişkilidir. Skorlama sistemi ile ilgili yapılan ilk çalışmalar pankreatit şiddetini belirlemede güvenilir olabileceğini ve yatak başı uygulanabilmesinin avantaj olduğunu göstermiştir (111). Yapılan bir çalışmaya göre mortalite oranı; başlangıçtan beri devam eden SIRS durumunda %25, başlangıçta SIRS var sonrasında yoksa %8, başlangıçtan beri SIRS yoksa %0'dır (112). Bir başka çalışmada ise AP'nin ilk gününde 3 ve daha fazla kriter var ise hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (113). SIRS kriterleri tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

1. Vücut ısısının >38 veya <36 °C olması
2. Kalp atım hızının >90/dk olması
3. Solunum hızının >20/dk veya PaCO ₂ <32 mm Hg
4. Lökosit sayısının >12000 /mm ³ veya <4000 / mm ³ olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunması

BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) : Her kriterin 1 puan aldığı, toplam 5 parametreden oluşan BISAP skoru sistemi; hastaların ilk 24 saatlik sonuçlarının değerlendirilmesiyle elde edilir (Tablo 2.6). Skoru 0 olan hastalarda mortalite %1'den az iken; skoru 5 olan olgularda ise mortalite %22 oranındadır. BISAP skoru için duyarlılık %56 iken özgüllük %91 olarak belirlenmiştir (114).

Tablo 2.6: BISAP skoru

1	BUN> 25 mg/dl olması
2	Mental durum değişikliği (GKS <15)
3	Yaş>60 olması
4	Plevral efüzyon olması
5	2 veya daha fazla SIRS kriterinin olması

Modifiye Glaskow 2 (Imrie) Skorlaması: Her bir parametreyi 1 puan olarak skorlayan sistemde 3 ve daha üstünde puanlar prognozun kötü olması ile ilişkili bulunmuştur(Tablo 2.7) (115).

SAP'i %71, pankreatik nekrozu %64,7 duyarlılık ile belirleyebilen bu skorlama sistemi mortaliteyi %100 duyarlılık ile saptayabilmektedir. Imrie skorlamasına göre total puanı ≥ 3 olan olguların SAP'e gitme oranları oldukça yüksektir (116,117).

Tablo 2.7: Imrie Kriterleri

	48. saatte bakılan parametreler
1	pO ₂ düzeyinin 60 mmHg'dan düşük olması
2	Albumin düzeyinin 3,2 g/L'nin altında olması
3	Kalsiyum düzeyinin 8 mg/dL'nin altında olması
4	Lökosit düzeyinin 15000 mm ³ 'ün üzerinde olması
5	Yaşın 55'in üzerinde olması
6	LDH düzeyinin 180 mg/dL'nin üzerinde olması
7	Glukoz düzeyinin 180 mg/dL'nin üzerinde olması
8	Üre düzeyinin 45 mg/dL'nin üzerinde olması

Balthazar Skoru (BT Şiddet İndeksi)(BTŞİ): Balthazar ve arkadaşları tarafından organdaki nekroz ve çeşitli inflamatuvar değişiklikler temel alınarak geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (118). 6 veya daha üstünde puan alan olgularda ciddi hastalık olduğu düşünülmekte olup bu skorlama sisteminde alınabilecek en yüksek puan 10 olarak belirlenmiştir (Tablo 2.8). Çalışmalarda gösterilmiş olan ve mortalite ile morbiditenin yüksekliğini ifade eden pankreas nekroz oranı >%30 seviyesi olarak tanımlanmıştır (119).

Tablo 2.8: Balthazar Skorlaması (BT Şiddet İndeksi)(BTŞİ)

BT BULGUSU	DERECE SKORU
A: Normal pankreas	0
B: Pankreasın fokal ya da diffüz büyümesi	1
C: Evre B'ye ek olarak pankreatik ve/veya peripankreatik inflamasyon	2
D: Evre C'ye ek olarak tek sıvı koleksiyonu	3
E: Evre C'ye ek olarak iki veya daha fazla sıvı koleksiyonu veya pankreasta gaz olması	4
PANKREATİK NEKROZ (%)	NEKROZ SKORU
Yok	0
<%30	2
%30-50 arası	4
>%50	6

Atlanta Kriterleri: AP'de tanı kesinleştikten sonra şiddet açısından grupta yapılması gerekmektedir (120). Yeniden düzenlenen Atlanta kriterlerine göre hastalar ödematöz ve nekrotizan pankreatit olmak üzere temel olarak 2 gruba ayrılmıştır(Tablo 2.9) (121).

Tablo 2.9: Revize Atlanta Kriterleri 2012

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

2.3.9 Akut Pankreatite Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Temel olarak lokal ve sistemik komplikasyonlar olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (122).

Lokal Komplikasyonların Yönetimi:

Nekroz: Nekroz durumunda profilaktik antibiyotik kullanım endikasyonu yoktur (123-126). Cerrahi rezeksiyon bir seçenek olarak tedavide yer almaktadır. Net bir görüş birliği olmamasına rağmen ortak kanaat pankreatitten 2 hafta sonra cerrahi girişimin yapılması gerektiği yönündedir (127).

Cerrahi tedaviye göre konservatif yaklaşımın benimsenmesi daha ön planda yer almaktadır (128-129). Antibiyotik tedavisi enfekte nekroz izlenen olguları tek başına tedavi edebilmektedir (130). Böyle hastalarda ilk basamak yaklaşımın bu şekilde olması gerektiği gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisi alan nekrotizan pankreatitli hastaların 2/3 ünde mortalite oranı %7 olarak görülmüştür (131).

Psödokistler: Alkolizm ve şiddetli hastalıkta psödokist gelişme ihtimali artmakta olup olguların 1/3'lük kısmında psödokistlerde spontan rezolusyon görülebilmektedir. Spontan rezolusyon ihtimalini arttıran faktörler arasında psödokistin çapının <4 cm olması ve semptomların hafif derecede görülmesi bulunmaktadır (132). Semptomatik psödokistler ise endoskopik ultrasonografi eşliğinde dekomprese edilmelidir (133).

Pankreatik Abseler: Pankreatit kliniği bulunan hastada ateş, CRP yüksekliği, lökositoz, geçmeyen abdominal ağrı semptomları mevcutsa pankreatik abse ön tanısı düşünülmelidir. Genellikle psödokistlerden veya nekroze pankreas dokusunda gelişmektedir. Tanıyı kesinleştirecek yöntemler arasında görüntülemelerde abse ile uyumlu tipik lezyon olması veya abse içerisinden alınan aspiratta üreme olması bulunmaktadır. Tedavisi cerrahi olarak abse drenajının sağlanması şeklinde olmaktadır. Hastaya pankreatik abse tanısı koyulur koyulmaz hemen geniş spektrumlu antibiyoterapiye başlanması gerekmektedir (134-137).

Ekstrapankreatik Komplikasyonların Yönetimi:

Bakteriyemi, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu gibi ekstrapankreatik enfeksiyonlar hastaların erken döneminde %24 kadarında izlenebilmekte olup mortaliteyi 2 kat kadar arttırabilmektedir (138,139). Sepsis şüphesi durumunda kan kültürü sonucunu beklemeden antibiyotik başlanması mantıklıdır. Eğer kan kültürü sonucu negatif gelirse antibiyoterapi fungemi (140) ve Clostridium Difficile enfeksiyonu (141) riskini düşürmek için kesilebilir.

Sistemik Komplikasyonların Yönetimi:

Pankreatit kliniğinde dolaşıma geçen salgıların vazoaktif özellikleri nedeniyle damar duvarında kasılma ve gevşemeler görülebilmektedir. Bu durum AP tanılı hastalarda en sık gözlenen sistemik komplikasyon olan sıvı-elektrolit dengesizliğini açıklayan temel mekanizma olarak kabul edilmektedir (142-144).

Pankreastan salgılanan sekresyonların vazokonstriksiyon yapmaları ve yine inflamatuvar süreçte ortaya çıkan sitokinlerin neden olduğu renal yetmezlik tablosu önemli sistemik komplikasyonlardan biridir (144,145).

Pankreas bezinde gelişen inflamasyonun ve bu inflamasyona bağlı ortaya çıkan çeşitli sitokinlerin katkısı sonucu çoklu organ yetmezliği tablosu görülebilmektedir. Pankreatitli hastalarda gelişen çoklu organ yetmezliğinin mortalite oranına direkt etkisi bulunmaktadır. Çoklu organ yetmezliğinin ilk işareti olarak sıklıkla solunum yetmezliği görülmektedir. Bu tür olgularda pulmoner infiltratlar, atelektatik alanlar ve transdiyafragmatik sıvı geçişine bağlı plevral efüzyonlar izlenebilir (144,146).

Vakaların bir kısmında abdomen içi alanlara pankreatik enzimlerin yayılması sonrası hemorajiler, fibrozis tabloları veya yapışiklıklar izlenebilir. Yine pankreatit hastalarında akılda tutulması gereken bir diğer komplikasyon splenik ven trombozudur. Trombositopeni izlenen hastalarda splenik ven trombozuna yönelik görüntüleme tetkikleri mutlaka istenmelidir (147).

2.3.10 Tedavi

Pankreatitli hastalarda ortaya çıkan kusma, üçüncü boşluğa sıvı kaybı gibi etkenler volüm kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle olgularda agresif sıvı tedavisi verilmelidir. Agresif sıvı tedavisinin ölçütü olarak 250-500 cc/saat olacak şekilde kristaloid solüsyonların seçilmesi gerektiği belirtilmektedir. Erken dönemde verilen yoğun sıvı tedavisinin sistemik mikro ve makrosirkülasyonu düzelttiği ve pankreatik nekroz dahil birçok komplikasyonu önlediği saptanmıştır. Hastalara verilen bu sıvı tedavisi sırasında komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Yeterli hidrasyonun sağlanıp sağlanmadığı hematokrit ve üre değerlerinin takibi ile anlaşılabilmektedir (141,148).

Abominal ağrı AP'de gözlenen bir diğer semptomdur ve mutlaka analjezikler ile kontrol altına alınması gerekmektedir. Opioid grubu ağrı kesiciler iyi birer seçenek olmasına rağmen morfin Oddi sfinkter basıncını artırması nedeniyle tercih edilmemelidir. Hastalarda volüm kaybına sekonder iskemik ağrı tablosu da izlenebileceği için yeterli hidrasyonun verilmesi de ağrı kontrolünde oldukça önemlidir (149).

Bulantı ve kusmaları olan hastalara serotonin reseptör antagonistleri gibi medikal tedavilerin verilmesi düşünülmelidir. Eğer medikal tedaviye rağmen tekrarlayıcı kusmalar devam ediyorsa nazogastrik sonda ile dekompresyon sağlanabilir. Hastaların oral beslenmeye tekrar başlamaları sıvı gıdalar ile yapılmalı ve kademeli olarak 2-3 gün içerisinde katı gıdalara geçilmelidir. Takip edilen olgu eğer orta-ağır şiddette pankreatit geçiren hasta ise oral beslenmenin tekrar başlaması uzun sürebileceği için nutrisyon desteği verilmesi düşünülmelidir. Bu tür hastalarda tercih edilmesi gereken yöntem enteral beslenmedir. Yapılan çalışmalarda enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre komplikasyon riskinin daha düşük olduğunu gösterilmiştir (150,151).

Tedavide antibiyoterapi gerekliliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Enfekte nekrotizan pankreatit dışındaki pankreatitlerde rutin antibiyoterapi önerilmemektedir. Bu konudaki tek görüş ayrılığı pankreatik nekrozun %30'dan fazla olması konusundadır. Bazı görüşlere göre nekroze alanın %30'dan fazla olduğu vakalarda antibiyoterapi kullanılması savunulmuştur. Tedavide

antibiyoterapi gerekliliği var ise organa geçişi iyi olan antibiyotiklerden imipenem, 3. Kuşak sefalosporinler ve piperasilin grubundan biri seçilmelidir (152,153).

2.4 TENASCİN-C

Tenascinler, çok hücreli organizmaların gelişimi sırasında eksprese edilen ve inflamasyon, doku hasarı, tümör anjiyogenezi ile metastaz gibi çeşitli patolojik süreçlerde rol oynayan bir grup ekstraselüler matris glikoproteinidir (2). Tenascin-C, disülfür bağları ile bağlanmış olan bir proteindir. Embriyonik gelişim sırasında özellikle kök hücreler gibi hızlı hücresel döngüye sahip yapılarda yüksek düzeylerde ölçülebilir (154). Yetişkinlerde Tenascin-C ekspresyonu, genellikle hasarlı doku bölgesi ile sınırlıdır ve doku onarımı tamamlandıktan sonra ekspresyon seviyesi normale döner. Buna karşılık, Tenascin-C'nin sürekli yüksek seyretmesi otoimmün hastalıklar, doku yeniden şekillenmesi gibi durumlarda yaygın olarak görülmektedir (3).

Doku hasarı durumunda Tenascin-C; hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçlerde rol alır. Doku yapısındaki bazı sitokinler aracılığıyla Tenascin-C nin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikleri ortaya çıkmaktadır (155,156). Tenascin-C sellüler hasarın erken dönemlerini göstermede etkili olup inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak izlenmektedir (157,158).

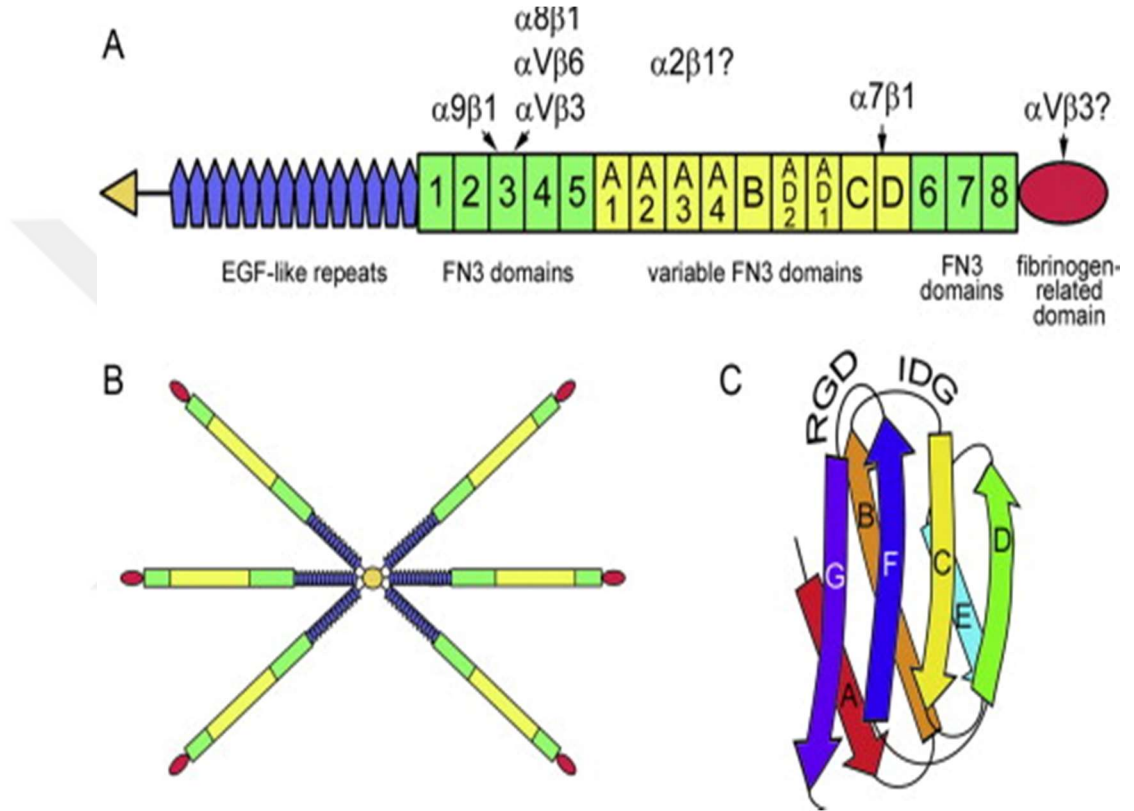
Yoğun bakımda takip edilen 167 sepsis tanılı hastada yapılan bir çalışmada Tenascin-C düzeylerinin sepsis ile korele olarak anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada Tenascin-C düzeylerindeki artışın, sepsis tanılı hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu da bulunmuştur (159).

2732 hastalık 18 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde Tenascin-C yüksekliğinin farklı kanser tiplerinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastaların lenf nodu tutulumu ile yüksek Tenascin-C seviyeleri arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (160).

Kriptojenik organize pnömoni tanılı hastalarda hem serumda hem de bronkoalveolar lavaj sıvısında Tenascin-C düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların serum Tenascin-C seviyeleri ile bir diğer akut faz reaktanı

olan CRP'nin serum düzeyi arasında da korelasyon izlenmiştir (161). Tenascin-C molekülünün yapısı Şekil 2.4'te verilmiştir.

Şekil 2.4: Tenascin-C yapısı



2.5 PROKALSİTONİN (PCT)

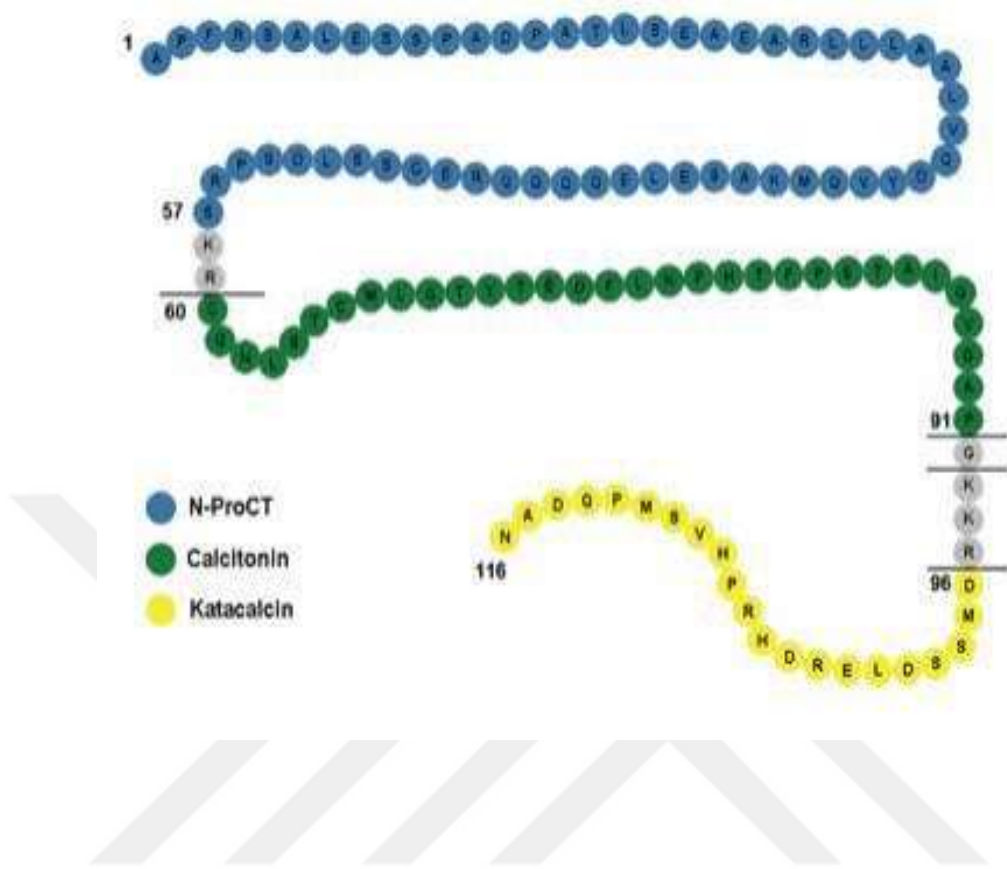
PCT tiroid bezinde üretilen yaklaşık 116 aminoasitten meydana gelen polipeptit yapıda bir moleküldür (Şekil 2.5). Kalsitonin hormonunun öncüsü olarak sentezlenir ve tiroid bezindeki C hücrelerinde meydana gelen çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucu PCT'den aktif kalsitonin meydana gelir (162,163).

Sağlıklı bireylerde kandaki PCT seviyesi 10 pg/ml altındadır. PCT seviyeleri, bakteri kaynaklı pro-inflamatuvar bir uyarana yanıt olarak hızla yükselir ve başarılı tedavi sonrası normal seviyelere tekrar düşer (164). PCT, pankreas enfeksiyonunun saptanmasında klinik değerlendirme ve sepsisin rutin belirteçlerine (lökosit sayısı ve CRP gibi) göre daha duyarlıdır (165).

Yakın tarihli bir Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi (HTA) raporu, PCT testini antibiyotik tedavisi için bir rehber olarak değerlendirmiş ve yaygın olarak kabul edilmeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu sonucuna varmıştır (166). PCT ayrıca SAP'de, özellikle şiddetin erken tahmini ve enfekte pankreatik nekroz riski yüksek olan hastaların tanımlanması için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (167).

Qu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pankreatitli hastalarda antibiyoterapiye yanıt PCT ile değerlendirilmiş ve PCT eşliğinde değerlendirme yapılan grupta antibiyotik tedavisi süresi, sonuç üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın anlamlı olarak kısa bulunmuştur. PCT rehberliğinde takiplerde yoğun bakım tedavisi süresi, genel hastanede kalış süresi ve bakım maliyeti de önemli ölçüde azalmış olarak tespit edilmiştir (168).

Şekil 2.5: Prokalsitonin molekül yapısı



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne Mart 2019-Mart 2020 tarihleri arasında başvuran, labaratuvar, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile AP tanısı konulmuş, Gastroenteroloji veya Dahiliye Servisi'ne yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 44 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubuna herhangi bir nedenle Dahiliye veya Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuru yapan, ek hastalığı olmayan, enfeksiyon kliniği dışlanmış 40 sayıda sağlıklı birey dahil edildi. Etik ilkelere uygunluk açısından Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.03.2019 tarih ve 2019-07 karar no ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmamıza alma ölçütleri; 18 yaşını doldurmuş, etiyojisine bakılmaksızın Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde tüm tetkikleri yapılmış ve AP tanısı konularak yataklı serviste takip ve tedavisi yapılan, imzalı aydınlatılmış onamları alınmış hastalar olarak belirlendi.

Araştırmaya almama ölçütleri; 18 yaşından küçük, imzalı aydınlatılmış onam vermeyen veya onam verme yeterliliğine sahip olmayan, tetkiklerinden herhangi biri dış merkezde yapılmış, son 1 hafta içerisinde 2. kez pankreatit atağı ile başvuran hastalar (aynı atak olarak kabul edilerek) olarak belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanım durumları, vücut kitle indeksleri (VKİ), hastane yatış süreleri, pankreatit etiyojisi kayıt edildi. Ranson, ve İmrie skorları hesaplandı. Atlanta kriterlerine göre hastalara hafif, orta ve ağır olarak gruplama yapıldı. Organ yetmezliği ve lokal-sistemik komplikasyonu olmayan hastalar hafif gruba dahil edildi. Kalıcı organ yetmezliği olmadan lokal-sistemik komplikasyonu olan veya herhangi bir komplikasyonu olmayıp geçici organ yetmezliği görülen hastalar(<48 saat) orta gruba dahil edildi. Kalıcı organ yetmezliği gelişen (sistolik kan basıncının 90mmHg altında olması, PaO₂ değerinin 60mmHg altında olması, rehidrasyon sonrası kreatinin değerinin

2mg/dl'nin üstünde olması organ yetmezliği olarak kabul edilmiştir.) hastalar ağır şiddetli hasta grubu olarak alındı. BT görüntüleri BTŞİ skorlama sistemine göre değerlendirildi ve gruplandırıldı. BT'de pankreasın normal görünümü 0 puan, pankreasın fokal ya da diffüz olarak büyümesi 1 puan, pankreatik ve/veya peripankreatik inflamasyon olması 2 puan, tek sıvı koleksiyonu görülmesi 3 puan, iki veya daha fazla sıvı koleksiyonu veya pankreasta gaz olması 4 puan olarak değerlendirildi. Pankreasta nekroz yok ise 0, %30' un altında nekroz var ise 2, %30-50 arası nekroz 4, >%50 nekroz ise 6 puan olarak hesaplandı.

Hasta grubunun laboratuvar sonuçları (WBC, Hb, Hct, Plt, Glukoz, AST, BUN, Kreatinin, Albümin, LDH, Amilaz, Lipaz, Kalsiyum, Tenascin-C, PCT, CRP, ESR) ilk başvuru anında ve taburculuk sırasında olmak üzere 2 farklı zaman diliminde değerlendirilerek kayıt edildi.

Kontrol grubunun laboratuvar sonuçları (WBC, Hb, Hct, Plt, Glukoz, AST, BUN, Kreatinin, Albümin, LDH, Amilaz, Lipaz, Kalsiyum, Tenascin-C, PCT, CRP, ESR), yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanım durumları, VKİ belirlenerek kayıt edildi. Tenascin-C ve PCT kitlerinin analizleri multiscan FC mikropak okuyucu (Thermo Scientific Finland) marka cihazda gerçekleştirilmiştir. Kitler Shanghai Sunredbio(SRB) Technology Co. Ltd. China markasıdır.

Tüm istatistiksel analizler SPSS Sürüm 22 (IBM corporation) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile sınılandı. Normal dağılım veriler Ki-Kare, normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Üç değişkenli sürekli veriler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırma Bonforrini düzeltmesi kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler için uygun şekilde Ki-Kare ve Fisher testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. İnflamatuvar belirteçlerin uzamış yatış süresi ve akut pankreatit şiddetinin öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Prospektif çalışmamıza Mart 2019-Mart 2020 tarihleri arasında hastanemizde AP tanısı koyulmuş 44 hasta ve herhangi bir kronik hastalığı olmayıp aktif enfeksiyon geçirmeyen 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun 20'si kadın (%45), 24'ü (%55) erkekti. Kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı 20 kadın (%50), 20 erkek (%50) olarak belirlendi. Hasta grubunda yer alan olguların yaş ortalaması $65,45 \pm 13,68$ yıl iken, kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması $62,40 \pm 15,69$ yıl olarak gözlendi(Tablo4.1).

Hasta grubunda sigara kullanım oranı %18,1, alkol kullanım oranı %18,1, kontrol grubunda sigara kullanım oranı %17,5, alkol kullanım oranı %15 idi. Hasta grubun VKİ $28,59 \pm 5,58$ kg/m² iken kontrol grubunda $25,57 \pm 4,60$ kg/m² olarak saptandı(Tablo4.1).

Tablo4.1: Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve klinik özellikleri

	AP (n:44)	Kontrol (n:40)
Yaş (yıl)	$65,45 \pm 13,68$	$62,40 \pm 15,69$
Cinsiyet, kadın, n(%)	20(%45)	20(%50)
Sigara, n(%)	8(%18)	7(%17)
Alkol, n(%)	8(%18)	6(%15)
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	$28,59 \pm 5,58$	$25,57 \pm 4,60$
Etiyoloji, n(%)		
Biliyer	22(%50)	-
Alkol	3(%6)	-
Hiperlipidemi	4(%9)	-
İdiopatik	10(%22)	-
Diğer	5(%11)	-
Yatış süresi (gün)	$6,45 \pm 3,37$	-
Ranson	$3,66 \pm 2,45$	-
İmrie	$2,57 \pm 1,75$	-
Balthazar	$2,48 \pm 1,89$	-

Hastaların AP etiyolojileri 22 (%50) hastada biliyer pankreatit, 3 (%6,8) hastada kronik alkol kullanımı, 4 (%9) hastada hiperlipidemi, 5 (%11,3) hastada diğer nedenler (ilaç kullanımı, tümör, post ERCP, otoimmün pankreatit vb.), 10 (%22,7) hastada ise idiyopatik olarak saptandı. Ortalama hastanede yatış süresi

6,45±3,37 gün idi. Prognoz belirleyici skorlama sistemlerine göre hastaların aldıkları puanlar ise Ranson 3,66±2,45, İmrie 2,57±1,75, Balthazar 2,48±1,89 olarak görüldü(Tablo4.1).

Çalışmaya alınan hastaların ilk tanı ve taburculuk (iyileşme) dönemi laboratuvar verileri ile kontrol grubunun laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Hastaların kendi serum Tenascin-C düzeyleri (ilk başvuru anı ile iyileşme dönemi) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu görüldü. Hasta grubun tanı anındaki serum Tenascin-C düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yine istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Tablo4.2).

İlk başvuru anı, taburculuk anı ve kontrol grubunun serum Tenascin-C düzeyleri sırası ile 2997±1869 pg/ml, 1183±1044 pg/ml, 1619±1260 pg/ml idi. Prokalsitonin için tanı anındaki değerler 867±755 pg/ml, taburculuk sırasında 236±127 pg/ml, kontrol grubunda ise 264±203 pg/ml olarak tespit edildi (Tablo4.2).

Hastalarda tanı anındaki CRP 11,81±12,81 mg/dl, taburculuk sırasındaki CRP 1,15±0,99 mg/dl iken kontrol grubunun CRP seviyesi 0,77±1,00 mg/dl olarak izlendi (Tablo4.2).

Tablo4.2: Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar verileri ve aralarındaki farklar

	Kontrol	İlk Başvuru	Taburculuk	Anlamli fark olan gruplar
WBC(x1000/ml)	7,36±2,75	13,01±6,08	7,09±2,19	1-3
Hb(g/dl)	12,62±1,92	12,98±2,20	11,51±1,81	2-3
Hct(%)	37,38±5,20	39,39±6,51	34,99±5,26	2-3
Plt(x1000/ml)	242±112	259±81	270±113	-
Glukoz(mg/dl)	113,62±25,87	153,45±51,83	117,17±37,05	1-3
AST(U/L)	24,70±13,23	146,22±159,43	25,03±13,54	1-3
Kreatinin(mg/dl)	0,84±0,21	1,04±0,59	1,29±2,16	1-3
BUN(mg/dl)	15,12±4,99	18,27±9,45	12,76±9,21	2-3
Albümin(g/dl)	4,22±0,40	3,97±0,59	3,47±0,40	1-2-3
LDH(U/L)	181,37±37,14	416,31±362,97	189,84±42,99	1-3
Amilaz(U/L)	61,50±22,74	1456±1023	65,56±27,38	1-3
Lipaz(U/L)	39,77±19,88	3369±3233	43,04±18,53	1-3
Kalsiyum(mg/dl)	9,22±0,59	9,02±0,67	8,73±0,69	1-2-3
Tenascin-C(pg/ml)	1619±1260	2997±1869	1183±1044	1-3
PCT(pg/ml)	264±203	867±755	236±127	1-3
CRP(mg/dl)	0,77±1,00	11,81±12,81	1,15±0,99	1-2-3
ESR(mm/s)	19,85±12,38	35,98±24,96	20,51±12,51	1-3

1-Kontrol-İlk başvuru, 2- Kontrol-Taburculuk, 3-İlk başvuru-Taburculuk

İstatistiksel olarak serum Tenascin-C, PCT, ESR, WBC, parametrelerinde hastaların tanı anındaki düzeyleri ile taburculuk anındaki serum düzeylerinde ve tanı anları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlendi. CRP düzeyleri ise hem ilk başvuru ile taburculukta, hem ilk başvuru ile kontrol grubunda hem de taburculuk dönemindeki hastalar ile kontrol grubunda anlamlı farklılığa sahipti. Belirtilen inflamatuvar belirteçler dışında skorlama sistemlerinde ve hastaların klinik izlemlerinde sık kullanılan diğer değerlerin anlamlılık durumları Tablo4.2'de detaylı olarak verilmiştir.

Hastalar tanı anında Atlanta skorlama sistemine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu grupların Ranson, Imrie, Balthazar skorları ve serum Tenascin-C ve PCT düzeyleri arasındaki ilişkisi tablo4.3 'de verilmiştir. Sonuçlara göre hafif/orta ve hafif/ağır gruplar ile Ranson, Imrie puanları ve serum Tenascin-C düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo4.3).

Tablo4.3: Atlanta'ya göre ayrılan grupların prognostik skorlama sistemlerine göre puanları, serum Tenascin-C ve Prokalsitonin düzeyleri ve aralarındaki farklar

Atlanta	Ranson	İmrie	Balthazar	Tenascin C	Prokalsitonin
Hafif n:27 (%61,3)	2,67±2,27	1,50±1,31	2,58±1,88	2218±889	638±515
Orta n:12 (%27,2)	5,09±1,75	4,18±0,87	2,64±2,20	4186±1895	1118±1033
Ağır n:5 (11,3)	6,40±1,51	4,40±1,14	1,60±0,89	4334±3297	1411±719
Anlamlı fark olan gruplar	1-2	1-2	-	1-2	-

**P<0.05 /3 anlamlı kabul edilmiştir. 1-Hafif/Orta, 2-Hafif/Ağır, 3-Orta/Ağır*

Çalışmamızda PCT düzeyleri ve Balthazar skoruna göre Atlanta skorunun hiçbir grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo4.3).

Serum Tenascin-C ve PCT değerlerinin uluslararası geçerliliği olan skarlama sistemleri ile korelasyonu tablo 4.4'te verilmiştir. Buna göre serum Tenascin-C ile Atlanta, Ranson ve İmrie skarlama sistemleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık saptanmış olup korelasyon katsayısına göre orta düzeyde ilişkili bulunmuştur. Bilinen akut faz reaktanlarının en çok kullanılanlarından birisi olan CRP ile serum Tenascin-C arasında da istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 4.4).

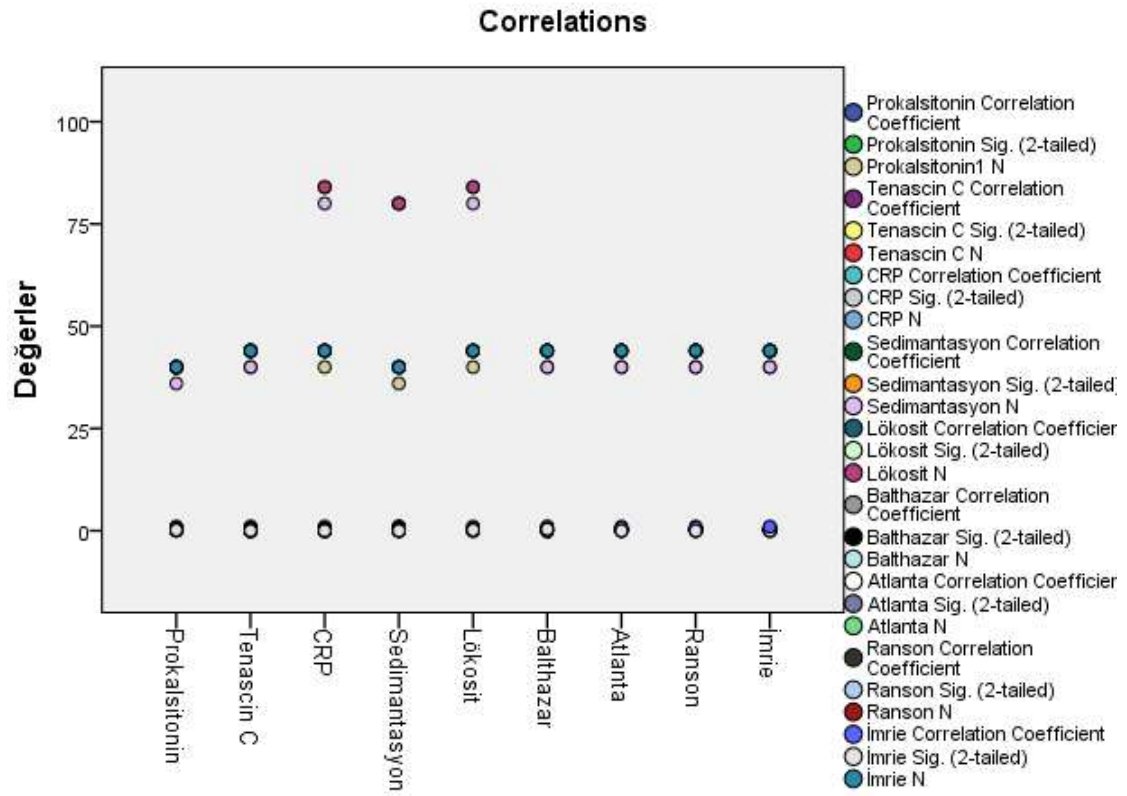
Çalışmamızda PCT değerleri ile skarlama sistemleri arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların yatış anındaki serum Tenascin- C ve Prokalsitonin değerlerinin skarlama sistemleri ve diğer inflamatuvar belirteçler ile korelasyonu (Spearman)

	Tenascin-C		Prokalsitonin	
	r	p	r	p
Atlanta	0,538	0,000	0,301	0,059
Ranson	0,310	0,041	0,256	0,111
İmrie	0,312	0,039	0,207	0,200
Balthazar	-0,109	0,483	0,083	0,609
WBC(x1000/ml)	-0,045	0,773	0,153	0,345
CRP(mg/dl)	0,366	0,015	0,034	0,835
ESR(mm/s)	0,002	0,991	0,106	0,537

Tenascin-C ve PCT ile skrolama sistemleri, CRP, ESR, WBC arasındaki korelasyon grafiği şekildeki gibidir (şekil 4.1).

şekil 4.1: Serum Tenascin- C ve Prokalsitonin değerlerinin skrolama sistemleri ile korelasyon grafiği (Spearman)



Atlanta skoruna göre şiddetli pankreatiti predikte etmede Tenascin-C ve PCT'nin rolü tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Atlanta skarlama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede serum Tenascin C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü

	Cut off	AUC	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV
Tenascin-C(pg/ml)	2700	0,809*	76,5	77,8	68,4	84,0
PCT(pg/ml)	470	0,609	68,8	41,7	44,0	66,7
WBC(x1000/ml)	9800	0,520	70,6	37,0	41,4	66,7
CRP(mg/dl)	11,5	0,662	47,1	77,8	57,1	70,0
ESR(mm/s)	29,5	0,731*	85,7	61,5	54,5	88,9

*:p<0,05

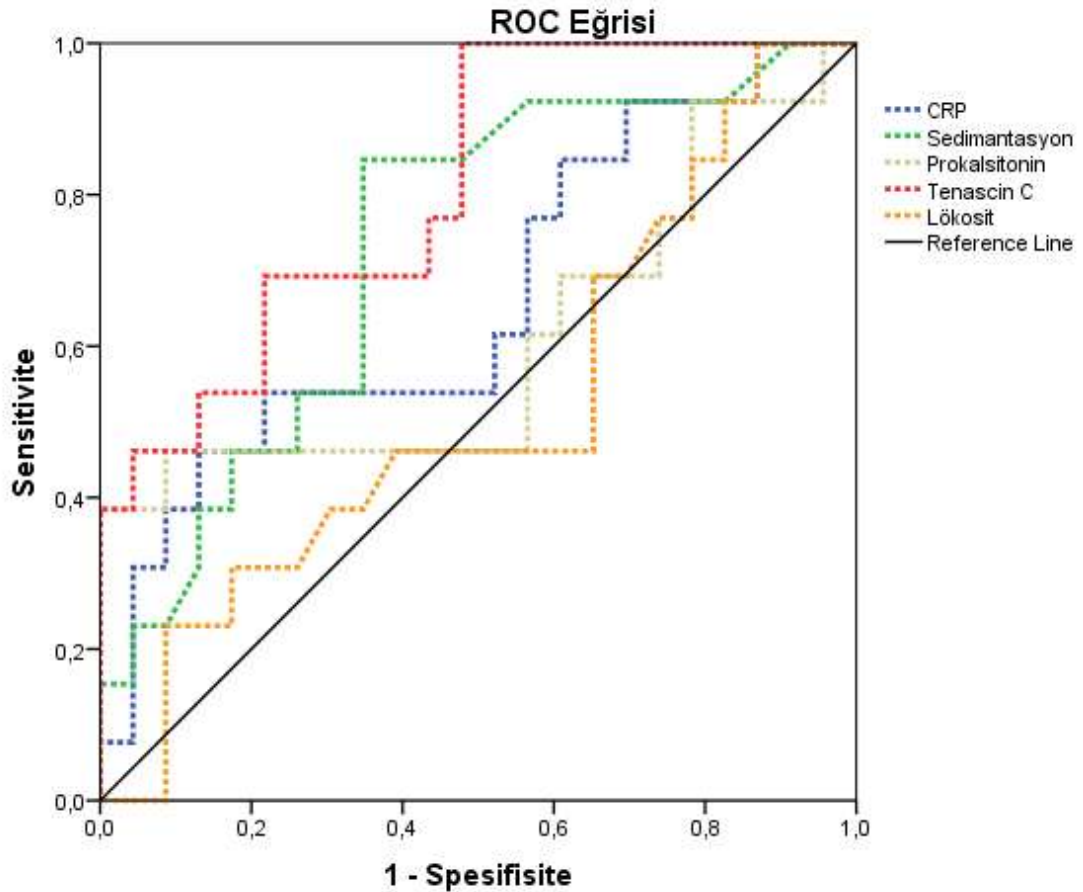
Buna göre Atlanta skarlama sistemine göre hafif gruptaki hastalar bir grup, orta/ağır gruptaki hastalar diğer grup olarak değerlendirilmiştir. Hafif grupta 27 hasta, orta/ağır grupta 17 hasta mevcuttu. Serum Tenascin-C düzeylerinin Atlanta skarlama sistemine göre şiddetli pankreatiti tahmin etmede sensitivitesi %76,5, spesifisitesi %77,8 olarak bulundu. PCT için sensitivite %68,8, spesifisite %41,7, WBC için sensitivite %70,6, spesifisite %37, CRP için sensitivite %47,1, spesifisite %77,8, ESR için sensitivite %85,7, spesifisite %61,5 olarak saptandı (Tablo 4.5).

Çalışmada şiddetli pankreatiti tahmin etmede kullanılan inflamatuvar belirteçlerden sensitivitesi en yüksek ESR, spesifisitesi en yüksek serum Tenascin-C ve CRP olarak belirlendi.

Pozitif prediktif değeri (PPV) en yüksek bulunan belirteç serum Tenascin-C (%68,4) iken negatif prediktif değeri (NPV) en yüksek olan belirteç ESR (%88,9) olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

Atlanta Skorlama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede serum Tenascin- C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolüne ait ROC eğrisi şekildeki gibidir (Şekil 4.2).

Şekil 4.2: Atlanta skorlama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede serum Tenascin C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)



Akut pankreatit tanısı alan hastaların hastanede uzamış yatış süresini predikte etmede serum Tenascin-C ve PCT'nin rolü tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Uzamış yatış süresini predikte etmede serum Tenascin C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü

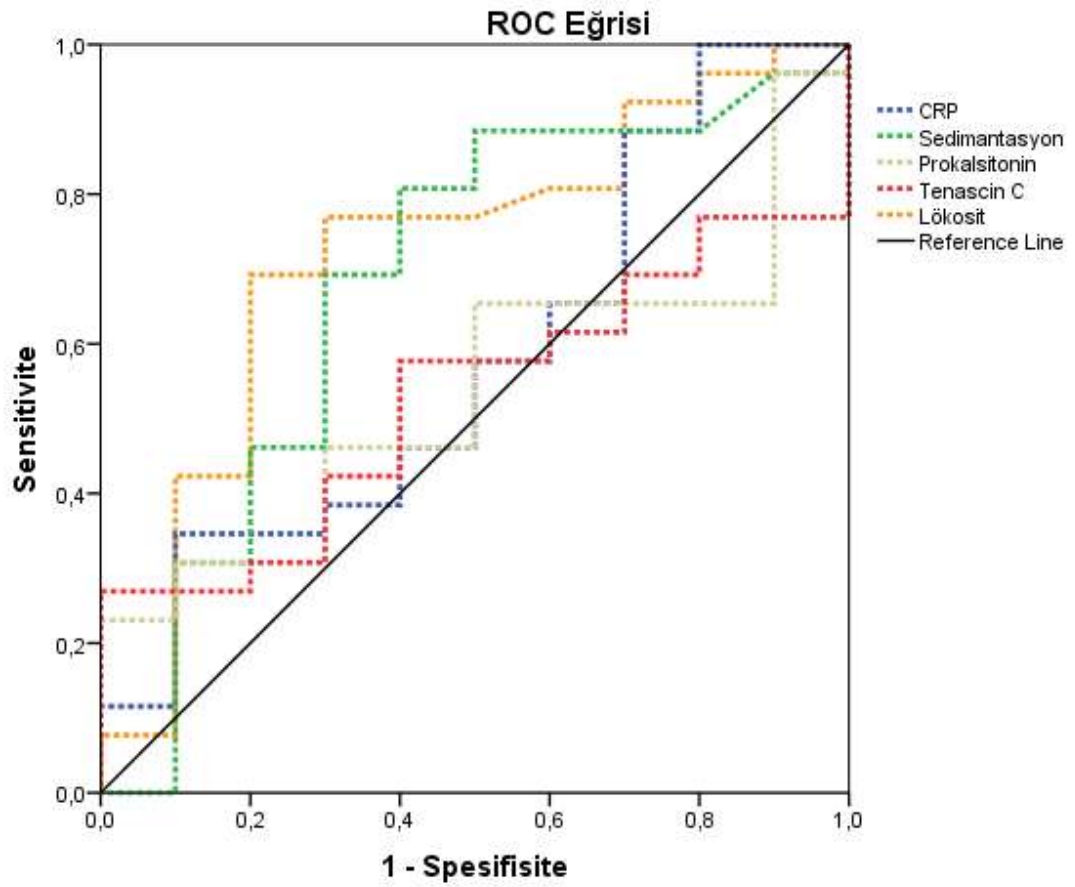
	Cut off	AUC	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV
Tenascin-C(pg/ml)	2300	0,527	53,3	42,9	66,7	30,0
Prokalsitonin(pg/ml)	400	0,535	66,7	38,5	69,2	35,7
Wbc(x1000/ml)	10000	0,721	80,0	64,3	82,8	60,0
CRP(mg/dl)	6,35	0,577	53,3	50,0	69,6	33,3
ESR(mm/s)	25	0,681	69,0	63,6	83,3	43,8

Buna göre hastanede ≥ 4 gün yatışı olan hastaları predikte etmede serum Tenascin-C'nin sensitivitesi %53,3, spesifisitesi %42,9, PCT için sensitivite %66,7, spesifisite %38,5, WBC için sensitivite %80, spesifisite %64,3, CRP için sensitivite %53,3, spesifisite %50, ESR için sensitivite %69, spesifisite %63,6 olarak bulundu (Tablo 4.6).

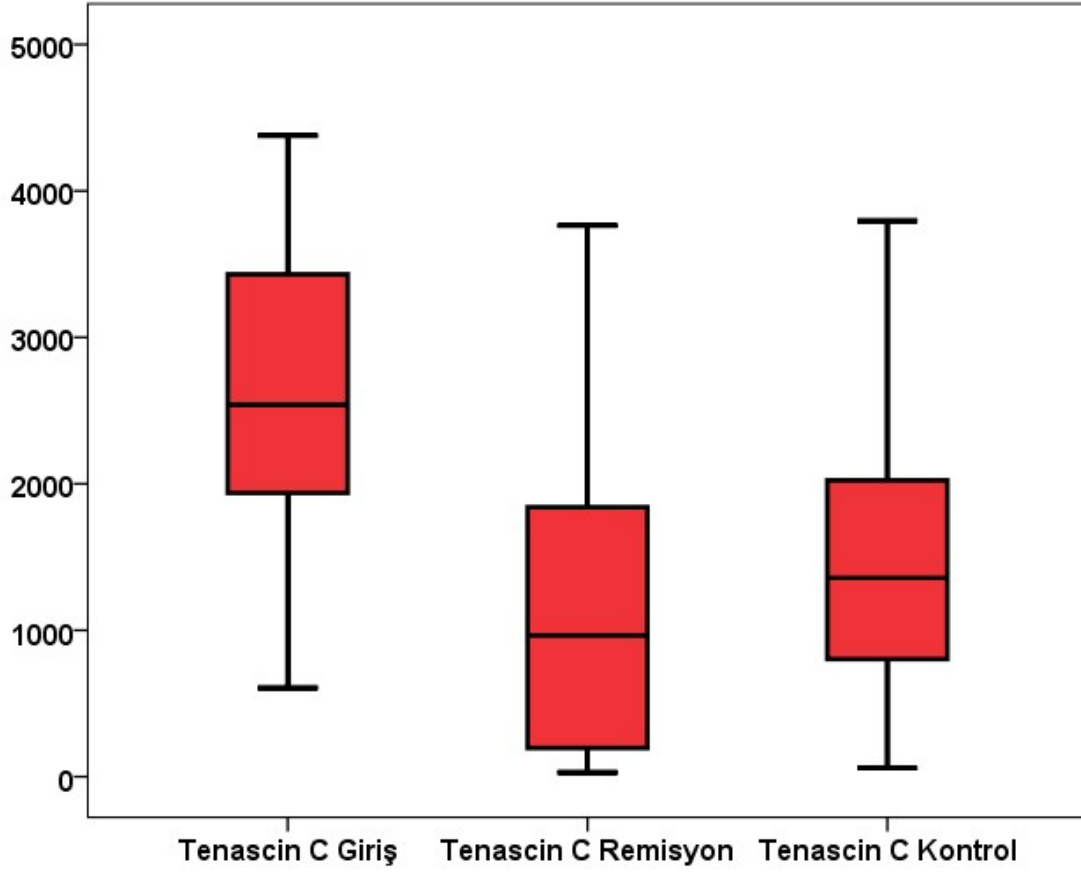
Çalışmamızda uzamış yatış süresini tahmin etmede sensitivitesi ve spesifisitesi en yüksek inflamatuvar belirteç WBC olarak görüldü. Pozitif prediktif değeri (PPV) en yüksek olan belirteç %83,3 ile ESR iken negatif prediktif değeri (NPV) en yüksek olan ise %60 ile WBC idi (Tablo 4.6).

Uzamış yatış süresi olan hastaları predikte etmede serum Tenascin-C, PCT ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolüne ait ROC eğrisi aşağıda verilmiştir (Şekil 4.3).

Şekil 4.3: Uzamış yatış süresini predikte etmede serum Tenascin-C ve diğer inflamatuvar belirteçlerin rolü (ROC Eğrisi)

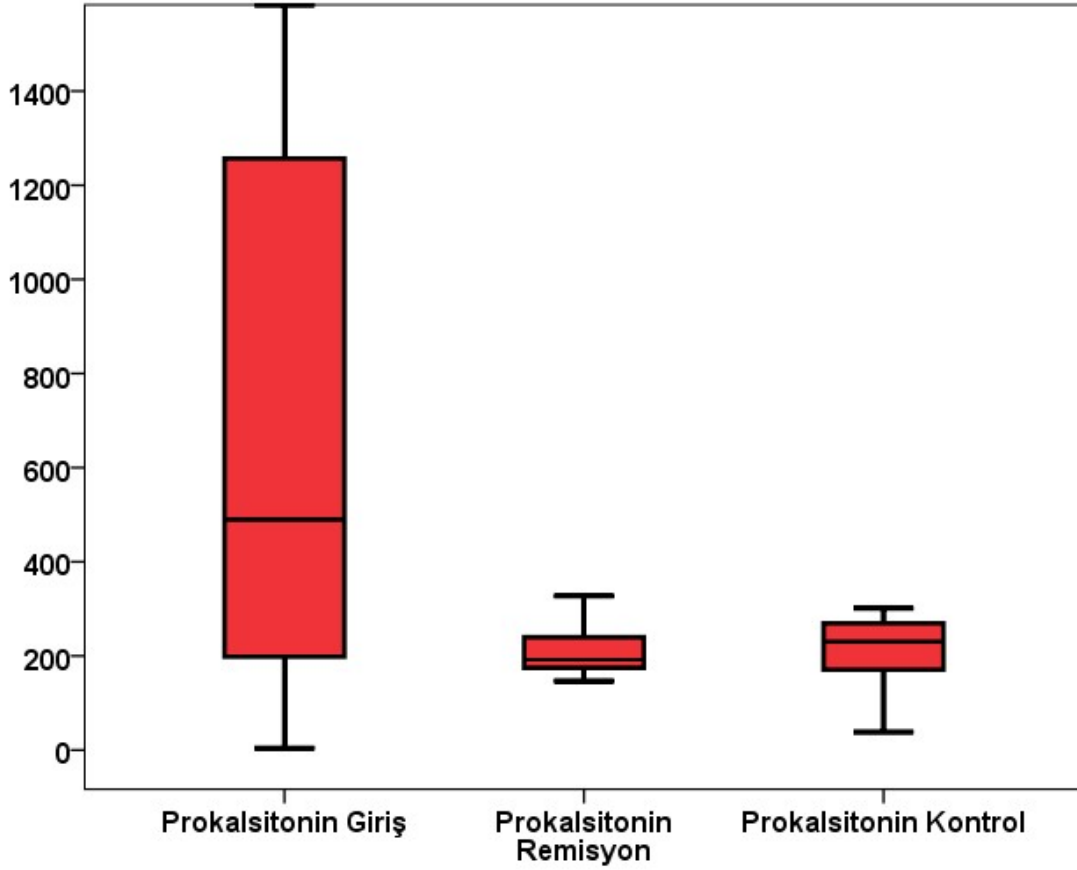


Şekil 4.4: Serum Tenascin C düzeylerinin giriş, remisyon anı ile kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği



Şekil 4.4'te görüldüğü üzere serum Tenascin-C düzeylerinin hastaneye yatış anındaki dağılımları, taburculuk anındaki dağılımlarına oranla daha yüksek izlenmiştir. Yine hasta grubun ilk yatış anında alınan örneklerinin kontrol grubuna göre dağılımları da daha yüksektir. Remisyon sırasındaki hastaların serum Tenascin-C düzeyleri ile kontrol grubundaki bireylerin serum Tenascin-C düzeyleri ise benzer aralıkta dağılım göstermektedir.

Şekil 4.5: Prokalsitonin düzeylerinin giriş, remisyon anı ile kontrol grubundaki dağılımlarının Box Plot grafiği



Şekil 4.5'te görüldüğü üzere serum PCT düzeylerinin hastaneye yatış anındaki dağılımları, taburculuk anındaki dağılımlarına oranla daha yüksek izlenmiştir. Yine hasta grubun ilk yatış anında alınan örneklerinin kontrol grubuna göre dağılımları da daha yüksektir. Remisyon sırasındaki hastaların serum PCT düzeyleri ile kontrol grubundaki bireylerin PCT düzeyleri ise benzer aralıkta dağılım göstermektedir.

5. TARTIŞMA

AP küresel anlamda sık görülen bir hastalık olup, hastalarda ciddi morbidite ile mortaliteye neden olabilen bir inflamatuvar süreçtir. Günümüzde AP'deki prognozu belirlemede rutinde kullanılan skorlama sistemleri ile hastaların klinik seyri hakkında bilgi edinilmesi amaçlansa da bu sistemlerin günlük pratikteki yeri ve yararlılıkları hala sorgulanmaktadır. Çalışmamızda AP tanısı almış hastalarda, serum Tenascin-C gibi daha önce çalışılmamış bir inflamatuvar belirteç ile rutinde kullanılan bazı inflamasyon göstergesi laboratuvar verilerini, prognostik skorlama sistemleri ile elde edilen sonuçları, Balthazar (BT Şiddeti İndeksi) skorlarını karşılaştırarak AP hastalarında serum Tenascin-C'nin hastalık şiddetini belli etmede, prognozu ve uzamış yatışı öngörmedeki rolünü tespit etmeyi amaçladık. Bunu yaparken AP'de bu amaçla daha önce birçok kez test edilmiş serum Prokalsitonin seviyelerini de tespit edip çalışmamızda kullandık.

Çalışmamızda hasta grubunda erkek oranı daha fazla (%55) ve yaş ortalaması $65,45 \pm 13,68$ yıl olarak bulundu. Yapılan bazı çalışmalarda da çalışmamızı destekler şekilde erkek hasta oranının daha fazla saptandığı görüldü (33). Yadav ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AP tanısı alan hastalarda erkek oranının daha yüksek olduğu ve yaş dağılımının sıklıkla 6. dekatta olduğu görülmüştür (169). Oskarsson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %55'i erkek ve yaş ortalaması 57 yıl olarak saptanmıştır (170). Kadın oranının daha yüksek saptandığı çalışmalar da literatürde bulunmakta olup (171,172), bunun nedeni olarak AP etiolojisinde en sık neden olan safra taşının, kadınlarda görülme oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

AP etiolojisinde birçok etiyolojik neden ortaya konulmuştur. Bölgesel ve toplumsal olarak farklılıklar olsa bile en sık iki etiyolojik faktör safra taşı ve alkol olarak görülmektedir. Di-Magno ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli çalışmada AP'nin etiolojisinde en sık oranda alkol (%3-66), safra taşı (%10,5-56) ve idiyopatik nedenlerin (%8-44) olduğu tespit edilmiştir (173). Ayten ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en sık etiyolojik faktör %64,3 ile safra taşları

iken %26,4 ile idiyopatik grup ikinci en sık neden olarak görülmüştür (174). Tamer ve arkadaşlarının yaptığı 84 hastalık çalışmada etiolojide %66 ile biliyer nedenler ilk sırada saptanırken %31 hasta idiyopatik olarak en sık ikinci etiolojik faktör olarak saptanmıştır (175). Frey ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada hastaların %32,6'sında biliyer faktörler, %67,4'ünde ise nonbiliyer faktörler saptanmıştır. Nonbiliyer faktörlerin görüldüğü hastalarda en sık %20,3 ile alkol görülürken; hastaların %36,6'sı idiyopatik AP olarak kabul edilmiştir (176). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde biliyer pankreatit 22 hastada (%50) saptanmış olup bunu ikinci sıklıkta idiyopatik grup 10 hasta (%22) ile takip etmiştir. Etiolojide alkol 3 hasta ile (%6) son sırada saptanmıştır. Diğer ülkelerdeki en sık iki etiolojik faktör safra taşı ve alkol olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu şekilde bir sonuç elde edilmemiş olması ülkemizdeki alkol kullanım oranının yurtdışına göre daha düşük olması ve hastaların alkol kullanıyor olsalar bile anamnezde bunu belirtmekten kaçınmaları olarak değerlendirildi.

Yapılan çalışmalarda AP nedenli ortalama hastanede yatış süreleri 1997 yılında 6,4 gün iken 2003 yılında 5,8 gün bulunmuştur. Son birkaç dekatta bu süre 4,7 güne kadar düşmüştür (177). Singh ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise uzamış yatış süresi ≥ 8 gün olarak tespit edilmiştir (178). Bizim çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi $6,45 \pm 3,37$ gün olarak bulunmuş olup literatürdeki değerler ile benzer seviyededir.

Hong ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde VKİ oranı yüksekliği ile AP gelişme riski arasında doğru orantı saptanmıştır (179). Jana ve arkadaşlarının çalışmasında, hasta grubu VKİ 30'un altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. VKİ >30 olan hastalarda, mortalite de dahil olmak üzere lokal ve sistemik komplikasyonların daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (180). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda VKİ ortalaması $28,59 \pm 5,58$ kg/m², sağlıklı kontrol grubunda ise $25,57 \pm 4,60$ kg/m² olarak saptanmıştır. Bulduğumuz bu değerler literatür ile uyumlu olup VKİ yüksek olan hastalarda AP gelişme riskinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Bunun nedeni artmış vücut yağ oranının safra kesesi taşı oluşumu için kolaylaştırıcı bir faktör olarak rol oynaması olabilir.

WBC düzeyi AP tanısı alan hastalarda önemli bir belirteçtir. Geçerliliği uluslararası alanda kabul görmüş olan bu belirteç, Ranson ve İmrie gibi skorelama sistemlerinde de prognostik bir parametre olarak yer almaktadır. Bir çok çalışmada WBC değerinin şiddetli AP'de anlamlı şekilde yüksek çıktığı görülmüştür. Han ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada WBC değerinin şiddetli AP'de, hafif AP'ye göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (181). Çalışmamızda hastaların ilk tanı anındaki WBC ortalaması $13,01 \pm 6,08$ ($\times 1000/\text{ml}$), taburculuk sırasındaki WBC ortalaması $7,09 \pm 2,19$ ($\times 1000/\text{ml}$) olarak tespit edilmiştir. Tanı anı ve remisyon dönemlerindeki değerler ile tanı anı ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgularımız literatürü desteklemektedir.

Atlanta skorelama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede WBC düzeylerinin rolüne baktığımızda sensitivite %70,6, spesifisite %37,0, PPV %41,4, NPV ise %66,7 olduğu görüldü. Yapılan bu ROC analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Atlanta skorelama sistemine göre şiddetli akut pankreatiti predikte etmede WBC değerinin rolüne yönelik literatürde çalışmaya rastlanılmamıştır.

Uzamış yatış süresini predikte etmede WBC'nin rolü ile ilgili yaptığımız ROC analizinde sensitivite %80,0, spesifisite %64,3, PPV %82,8, NPV %60,0 olarak bulunmuştur. Literatür taramasında benzer çalışma bulunamamıştır. WBC değerlerinin sensitivitesinin %80, PPV %82,8 olarak bulunması uzamış yatış açısından tarama amaçlı kullanılması halinde bu belirtecin klinisyenlere iyi bir öngörü sağlayabileceğini göstermektedir.

Tenascin-C ile PCT değerlerinin WBC ile korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Çalışmalarda ESR 60 mm/h' den yüksek olmasının şiddetli pankreatit riskini tayin etmede %86 sensitivite ve %57 spesifisiteye sahip olduğu saptanmıştır (182). Bizim çalışmamızda da literatüre paralel şekilde Atlanta skorelama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede ESR için sensitivite %85,7, spesifisite %61,5, PPV %54,5, NPV %88,9 olarak saptanmıştır. Sensitivite ve NPV değerlerinin yüksek bulunması ESR'nin pankreatitli

hastalarda kullanılması durumunda hem tarama amaçlı pozitif vakaları yakalamada hem de sağlıklı bireyleri yüksek oranda tespit etmede faydalı olacağını göstermektedir.

Uzamış yatış süresini predikte etmede sedimantasyon için sensitivite %69,0, spesifisite %63,6, PPV %83,3, NPV %43,8 olarak bulundu. Bu değerleri literatürde karşılaştırabileceğimiz herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Yine ESR değerlerinin ilk tanı anındaki ortalaması $35,98 \pm 24,96$ mm/s, taburculuk sırasındaki ortalaması $20,51 \pm 12,51$ mm/s idi. İstatistiksel olarak hastaların ilk tanı anındaki değerleri ile remisyon dönemindeki değerleri ve ilk tanı ile kontrol grubundaki değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. ESR'nin Tenascin-C ve PCT ile korelasyonunda anlamlı farklılık yoktu.

Yapılan çalışmalarda ilk 48 saatte bakılan CRP düzeyinin >15 mg/dL olmasının şiddetli AP'yi tahmin etmede sensitivitesi %80, spesifisite %76 oranında bulunmuştur. CRP ölçümünün dezavantajları olarak; semptomların başlangıcından sonra 72 saate kadar yüksekliğinin gecikebilmesi ve akut-kronik inflamasyon, enfeksiyon, malignite, doku nekrozu, post-op durumlar ve obezite gibi bir çok klinikte artması sayılmaktadır (92,93,175). Basnayake ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise AP başlangıcından sonra 48. saatte bakılan CRP düzeyinin 150 mg/L'nin üzerinde olmasının hastalık şiddetini göstermede en iyi parametre olduğu bulunmuştur (183). Demiral ve arkadaşlarının 110 hasta ile yaptıkları çalışmada yatış süreleri ve CRP arasında korelasyon bakılmış ve anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (172).

Literatürde CRP ile ilgili birden fazla ve farklı sonuçlar bulunmuş olup bizim çalışmamızda CRP'nin hastaların ilk tanı anındaki düzeyleri ile taburculuk sırasındaki düzeyleri sırasıyla $11,81 \pm 12,81$ mg/dl ve $1,15 \pm 0,99$ mg/dl olarak saptanmıştır. Hasta grubundaki ilk tanı anı ve remisyon dönemi, ilk tanı anı ve kontrol grubu ile remisyon dönemi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Tenascin-C ve PCT'nin CRP ile korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık saptanmış ve korelasyon katsayısına göre orta düzeyde ilişkili bulunmuştur.

Atlanta skorlama sistemine göre şiddetli pankreatiti predikte etmede CRP'nin sensitivitesi %47,1, spesifitesi %77,8, PPV %57,1, NPV %70,0 olarak bulunmuştur. CRP değerlerinin tarama testi olması durumunda şiddetli pankreatiti öngörmeye Atlanta skoru ile birlikte değerlendirildiğinde %77,8 oranda sağlıklı bireyleri ayırt etme gücüne sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Uzamış yatış süresini predikte etmede CRP'nin sensitivitesi %53,3, spesifitesi %50,0, PPV %69,6, NPV %33,3 olarak saptanmıştır.

CRP ile ilgili çalışmamızda elde edilen verilerde klinik seyir sırasında serum CRP düzeylerinin AP tanısı alan hastaları takipte klinisyenlere yüksek ölçüde bilgi verdiğini söyleyebiliriz. Tenascin-C ve PCT ile CRP arasında korelasyona bakıldığında anlamlı farklılık olması, takiplerde CRP'ye ek olarak Tenascin-C ve PCT değerlerinin de önemli ölçüde yarar sağlayacağını düşündürmektedir. Atlanta Skorlama Sistemine göre şiddetli AP'yi predikte etmede ve uzamış yatış süresini predikte etmede CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olması bizim çalışmamızda hastaların ilk başvuru ve taburculuk anındaki CRP düzeylerini kullanmış olmamızdan kaynaklı olabilir. Literatürde de belirtildiği gibi CRP değerleri 48-72 saat sonra en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır.

Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada şiddetli pankreatiti tahmin etmede PCT düzeylerinin CRP, Ranson kriterleri ve BTŞİ skorlama sistemine göre daha değerli olduğu saptanmıştır (184). Bülbüller ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada şiddetli pankreatiti ön görmede Ranson kriterleri, APACHE II skorlama sistemi ile PCT düzeyi karşılaştırılmıştır. PCT değerlerinin şiddetli pankreatiti predikte etmede sensitivitesi %100 spesifitesi %84 olarak bulunmuştur (185). PCT; tonsillit, sinüzit, sistit, komplike olmayan deri / yumuşak doku enfeksiyonları, apseler veya ampiyemler gibi sınırlı lokal enfeksiyonlarda yükselmeyebilir (186,187). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki PCT değeri 867 ± 755 pg/ml, taburculuk anındaki prokalsitonin değerleri 236 ± 127 pg/ml olarak bulunmuştur. Hastaların ilk başvuru anında saptanan PCT düzeyleri ile taburculuk sırasında alınan PCT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır. Aynı şekilde hastalardan ilk tanı anında alınan PCT

değerleri ile kontrol grubu arasında da anlamlı farklılık mevcuttu. Hastalar Atlanta Skorum Sistemine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldığında hafif grubun PCT ortalaması 638 ± 515 pg/ml, orta grubun 1118 ± 1033 pg/ml, ağır grubun 1411 ± 719 pg/ml olarak izlenmiştir. Gruplar PCT düzeylerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yine PCT değerlerinin Atlanta, Ranson, Imrie, Balthazar Skorum Sistemleri, WBC, CRP, ESR değerleri ile korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.

Atlanta Skorum Sistemine göre şiddetli AP'yi predikte etmede PCT düzeyinin sensitivitesi %68,8, spesifisitesi %41,7, PPV %44,0, NPV %66,7 olarak görülmüştür. Uzamış yatışı predikte etmede ise PCT değerlerinin sensitivitesi %66,7, spesifisitesi %38,5, PPV %69,2, NPV %35,7 olarak saptanmıştır. Literatüre göre yapılan karşılaştırmada benzer sonuçlar elde edilememiştir. Çalışmamızda PCT değerinin daha düşük sensitivite ve spesifisiteye sahip olmasının, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olmasının nedeni bu belirtecin çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmesi ve bizim takip ettiğimiz hastalarda düşük oranda bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olabilecek komplikasyon gelişmesi (abse, nekroz gibi) olabilir. Bunun yanında hastalardan tanı anı ve taburculuk olmak üzere sadece iki değer PCT görülmesi de sonuçların bu şekilde çıkmasına yol açmış olabilir.

Pankreatit patofizyolojisi ile ilgili sistemik olarak birden çok değişiklik izlenmektedir. Bu değişikliklerden en erken ortaya çıkan pankreatik enzimlerin sentezinin devam etmesine rağmen salgılanmasının bloke olmasıdır. Sentezi devam eden bu enzimlerin intraasiner olarak aktive olması pankreatit başlangıcındaki temel mekanizmalardan birisi olarak kabul edilmektedir (188). AP deneysel modellerinde erken dönemde vazokonstriksiyon, kapiller staz, azalmış oksijen saturasyonu ve progresif iskemi gibi mikro dolaşım değişiklikleri de meydana gelir. Bu değişiklikler, artmış vasküler geçirgenliğe ve bezin şişmesine (ödem veya interstisyel pankreatit) yol açar. Diğer taraftan granülosit ve makrofajların aktivasyonu, proinflatuar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü, IL-1, IL-6 ve IL-8), arazidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, trombosit

aktive edici faktör ve lökotrienler), proteolitik ve lipolitik enzimlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınmasına neden olur (189). Tenascin-C molekülü de pankreatit patofizyolojisindeki mekanizmaya benzer şekilde birçok çalışmada TNF α , IL-6, serum inflamatuvar faktörler ile korele şekilde artarak inflamasyon bölgesinde görev almaktadır (159).

Tenascin-C molekülünün inflamasyon ile ilişkisini ortaya koyan birden fazla çalışma yapılmıştır. Yoğun bakımda takip edilen sepsis tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada Tenascin-C düzeylerinin sepsis ile korele olarak anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir (159). Yine kriptojenik organize pnömonisi olan hastalarda hem serum hem de bronkoalveoler lavaj sıvısında Tenascin-C düzeyleri yüksek saptanmıştır (161). Tenascin-C'nin serum düzeyinin inflamasyonla bağlantılı olarak yükseldiği bildirilen organ ve dokular arasında böbrek (IgA nefropati) (190), karaciğer (primer sklerozan kolanjit) (191), kalp (otoimmün miyokardit) (192) ve arterler (ateroskleroz) (193) de bulunur.

Bizim çalışmamızda AP hasta grubunda, daha önce literatürde tanımlanmamış serum Tenascin-C düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler, hastalık şiddeti, yatış süresi gibi karşılaştırmalar ile bu inflamatuvar belirtecin klinikteki önemi araştırıldı. Serum Tenascin-C düzeyleri tanı anında, taburculukta ve kontrol grubunda sırasıyla 2997 ± 1869 pg/ml, 1183 ± 1044 pg/ml, 1619 ± 1260 pg/ml olarak tespit edildi. Bu farklar tanı anı ile taburculuk ve tanı anı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, serum Tenascin-C düzeyleri ile prognostik skrolama sistemlerine göre puanları ile yapılan ROC analizinde; Atlanta, Ranson ve İmrie puanları ile Tenascin-C arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Korelasyon katsayısına göre her bir skrolama sistemi puanları ile Tenascin-C düzeyi arasında orta derecede ilişki tespit edildi. Bazı inflamatuvar göstergeler ile karşılaştırıldığında; CRP ile arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık mevcuttu ve orta derecede korele olarak tespit edildi. Balthazar Skrolama Sistemi, WBC ve ESR ile Tenascin-C arasında korelasyon saptanmadı. Balthazar'a göre elde edilen puanlar ile Tenascin-C düzeylerinin korele olmama nedeni; skrolamadan elde edilen puanların

hastaların ilk başvuru anında çekilen BT görüntüleri ile hesaplanması olabilir. Çünkü AP'de radyolojik bulguların tam anlamıyla yerleşmesi 72-96 saate kadar uzayabilmektedir (194). ESR ile Tenascin-C korelasyonunun saptanmaması da benzer şekilde ESR değerlerinin AP kliniği yerleştikten belirli bir süre sonra yükselebilecek olması ve bizim çalışmamızda hastaların ilk başvuru anındaki ESR değerlerini değerlendirmeye almış olmamız düşünülebilir.

Atlanta Skorum Sistemine göre Tenascin-C düzeylerinin şiddetli pankreatiti predikte etmede rolünü araştırdığımızda yapılan ROC analizinde serum Tenascin-C sensitivitesi %76,5, spesifisitesi %77,8, PPV %68,4, NPV %84,0 olarak bulunmuştur. Bulduğumuz bu sonuçlara göre serum Tenascin-C düzeylerinin tarama amaçlı kullanılması durumunda hem hastaları hem de sağlıklı bireyleri ayırt etmede güçlü öngörüler sağlayacağını söyleyebiliriz. NPV %84 olması sağlıklı bireyleri ayırt etmedeki etkisini daha iyi bir şekilde göstermektedir.

Atlanta'ya göre ayrılan gruplar ile serum Tenascin-C düzeyleri karşılaştırıldığında; hafif-orta ve hafif-ağır arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu sonuçlar bize Tenascin-C düzeyinin orta ve şiddetli pankreatiti öngörmeye uluslararası geçerliliği olan skorlama sistemleri ile benzer önemde olabileceğini ve klinisyenlere daha çok parametre ile skor hesaplamaları yerine tek bir değer ile daha pratik şekilde prognozu tahmin etme olasılığı verdiğini düşündürmektedir.

Uzamış yatış süresini predikte etmede Tenascin-C'nin sensitivitesi %53,3, spesifisitesi %42,9, PPV %66,7, NPV %30,0 olarak tespit edilmiştir. Tenascin-C dahil çalıştığımız hiçbir belirteçte uzamış yatış süresini predikte etmede istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu kapsamda yapılan değerlendirme sonrasında Tenascin-C düzeylerinin uzamış yatış sürelerini tahmin etmede sensitivite ve spesifisitesi birlikte değerlendirildiğinde en düşük oranlara sahip olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamıza alınan hastalarda nekrotizan pankreatit sayısının yeterli düzeyde olmaması düşünülebilir. Tenascin-C seviyesinin moleküler düzeyde etkisi düşünüldüğünde

komplike pankreatit (aseptik nekroz, enfekte nekroz gibi) hastalarının sayısının daha fazla olması çalışmamızda elde edilmiş sensitivite ve spesifisite değerlerinin değişmesine neden olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AP hasta grubunda, tanı ve taburculuk anı serum Tenascin-C ve PCT düzeylerindeki değişkenliği inceleyerek, bu belirteçlerin hastalık şiddeti, prognoz ve yatış süreleri ile olan ilişkisini tespit ettik. Serum Tenascin-C düzeylerinin birden fazla skora sistemi ve bazı inflamatuvar belirteçler ile benzer şekilde pankreatit klinik seyri ile ilgili bilgiler verdiğini saptadık. PCT ile ilgili literatürden farklı sonuçların bulunması alınan kan örneklerinin sıklığının hastalık seyrini belli etmede yetersiz kaldığını ve yanı sıra orta-ağır hasta sayısının artırılması gerektiğini düşündürmektedir. PCT ile ilgili literatürde benzer çalışmalar olmasına rağmen Tenascin-C düzeylerinin AP hastalarında incelendiği herhangi bir akademik çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızdaki bulguların AP hastalarını takipte, prognozlarını tayin etmede önemli sonuçlar içerdiğini düşünmekteyiz. Buna rağmen özgünlüğü yüksek olan çalışmamızdaki bulguların uzun dönemde literatürde yer bulabilmesi için daha çok sayıda hasta içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1.Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17-15.

2.Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. Cancer Lett. 2006;244:143–163.

3.Udalova IA, Ruhmann M, Thomson SJ, Midwood KS. Expression and immune function of tenascin-C. Crit Rev Immunol. 2011;31:115–145.

4.Bereanu AS, Sava M. (2015). Correlation between Intra-Abdominal Pressure and C- Reactive Protein in Acute Pancreatitis. Acta Medica Transilvanica, 20:109–113.

5.Liu T, Huang W, Szatmary P, Abrams S. T, Alhamdi Y, Lin Z, Greenhalf W, Wang G, Sutton R. and Toh CH. (2017). Accuracy of circulating histones in predicting persistent organ failure and mortality in patients with acute pancreatitis. Br J Surg, 104:1215–1225.

6.Simsek O, Kocael A, Kocael P, Orhan A, Cengiz M, Balci H, Ulualp K and Uzun H (2018). Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. Arch Med Sci, 14:288–296.

7.Temel ve SistematiK Cerrahi İzmir Güven Kitapevi 1. Baskı p.1351-1416.

8.Schwartz,Textbook, Principles Surgery, Cerrahinin İlkeleri 2004, 7. Edition; 2:p.1489-1522.

9.A. Caminata and E. Gorla, “Solving Multivariate Polynomial Systems and an Invariant from Commutative Algebra,” 2017:1–26.

10.Standring S. Gray's Anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th ed. UK: Churchill Livingstone Elsevier, 2008;p.1183-1190.

11.Guyton AC, Squires BP. Physiology of the human body: Saunders College Pub.:p.1984. 773-787.

12.Bruch J, Franciose R, Moore E. Trauma. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz's Principles; 2005: p.1341-1346.

13.Brunickardi FC, Schwartz SI. Schwartz's principles of surgery: McGraw-Hill; 2005: p.1222-1296.

14.Gunay H. Temel ve SistematiK Cerrahi. 2005;1:p.1351-1416.

15.Skandalakis J E, Skandalakis L J, Skandalakis P N. Anatomy of the lymphatics. Surg Oncol Clin N Am. 2007;16(1):1–16.

16.Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari Jr AP, Montes H, Roston DA, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke D L. Risk factors for complications after performance of ERCP. Gastrointestinal endoscopy. 2002;56(5):652-656.

17.Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. Cerrahi Anatomi ve Teknik 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000:p.123-228.

18.Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, Marek T, Baron T. H, Hassan C, Testoni PA, Kapral C. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline–updated June 2014. Endoscopy. 2014;46(09):799-815.

19.Millbourn E. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to

the duodenum. *Cells Tissues Organs*. 1950;9(1-2):1-34.

20.Arthur C. Guyton, John E. Hall. Secretory functions of the digestive tract. *Textbook of Medical Physiology*, 11. basım. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007:799-822.

21.Stanly LR, Ramzi SC, Vinay K. Robbins Basic Pathology, 2003;7: p.635-657.

22.Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone Pancreatitis Biliary Tract Pathology in Relation to Time of Operation American Surgical Association, 1981:p.22-24.

23.Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2006;354(20):2142-2150.

24.Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock*. 2005;24 Suppl 1:45-51.

25.Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:226–230.

26.Akhtar A, Shaheen M. Extrapancreatic manifestations of acute pancreatitis in African-American and Hispanic patients. *Pancreas*. 2004;29:291-297.

27.Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975–979.

28.Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis *Int J Pancreatol* 2000;28-

91.

29.Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006;101-2379.

30.Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible Pancreas. 2010;39:5–8

31.Gürleyik G, Zahidullahoğlu ÇO, Aktekin A, Sağlam A. Akut pankreatitin şiddetinin erken tanısında Ranson ve APACHE-II skorlarının, serum interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin rolü. Ulusal Travma Derg 2004;10:83-88.

32.Karaca E, Oktay C. Travma Dışı Akut Pankreatit Olgularında Prognostik Kriterlerin Sonuç Üzerine Etkisi. Turkish Journal of Emergency Medicine. 2008;8(1):18-25.

33.Yardan T, Selim G, Baydın A, Nural MS, Aydın M, Aygun D. Acil Serviste Akut Pankreatit Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi. 2009;14(2):124-128.

34.Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007;132-2022.

35.Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100:A296.

36.Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study.

Mayo Clin Proc 1988; 63-466.

37.Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1901:12-182.

38.Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 1993:104-853.

39.Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, M N Y H Go P, Ivo A M J Broeders I, van Erpecum KJ. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. Hepatology 2005:41-738.

40.Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med 2008:168-649.

41.Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, Pirola RC. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. J Lab Clin Med 1995:125-634.

42.Tiscornia OM, Celener D, Perec CJ, De Lehmann ES, Cresta M, Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. Mt Sinai J Med 1983: 50-369.

43.Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, Yadav D, Papachristou GI. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2015:110-1497.

- 44.Wan J, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids Health Dis* 2017:16-124.
- 45.Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995:90-2134.
- 46.Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014:48-195.
- 47.Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc* 2012:45-305.
- 48.Kozarek RA. ERCP economics. *Gastrointest Endosc* 1999:49-660.
- 49.Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ózsvári B, Landt O, Schulz HU, Gress TM, Pfützer R, Löhr M, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Choudhuri G, Hegyi P, te Morsche RH, Drenth JP, Truninger K, Macek M, Puhl Jr. G, Witt U, Schmidt H, Büning C, Ockenga J, Kage A, Groneberg DA, Nickel R, Berg T, Wiedenmann B, Bödeker H, Keim V, Mössner J, Teich N, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008:40-78.
- 50.Rünzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996: 13-100.
- 51.Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996:14-406.
- 52.McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996:10-23.

53.Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol* 2011;106-2183.

54.Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37-565.

55.Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173-444.

56.Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173-534.

57.Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5-648.

58.Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol.* 1991 Summer;9:31-8.

59.Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg.* 1991 Oct;78(10):1196-1202.

60.Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet* 1990;335-1503.

61.Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periampullary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol* 1996;91-1186.

62.Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987;2:117.

63.Patel RS, Johlin FC Jr, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999;50:823.

64.Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci* 1994;308:173.

65.Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2115-2118.

66.Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, Lewandrovski KB, Rattner DW, and Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995;109:239.

67.Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis *Lancet* 1995;346:1016.

68.Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:356.

69.Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med* 1999;107:178.

70.Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. *Am J Med* 1995;98:243.

71.Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1989;19:158.

72.Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 1996; 41-1819.

73.Orvar K, Johlin FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Arch Intern Med* 1994; 154-1755.

74.Fernández-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G,

Zaslavsky AM, Rattner DW, Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325-382.

75.Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188-197.

76.Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD, Durie PR, Fishman DS, Freedman SD, Garipey C, Giefer MJ, Gonska T, Heyman MB, Himes R, Husain SZ, Lin TK, Lowe ME, Morinville V, Palermo JJ, Pohl JF, Schwarzenberg SJ, Troendle D, Wilschanski M, Zimmerman MB, Uc A. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPIRE. *JAMA Pediatr* 2016; 170-562.

77.Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM, Walsh C, Makary MA, Whitcomb DC, Yadav D, Cebotaru L, Singh VK An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTFR Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112-1320.

78.Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute panceatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152.

79.Gimenez, T.R., A.G. Calvo, and J.G. Vicent, Etiology of acute

pancreatitis. Central European Journal of Medicine, 2014. 9(4):530-542.

80. Ince AT, Baysal B. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. Turk J Gastroenterol 2014;25(4): 351-357

81. Pandel JS Acute pancreatitis, Current Opinion in Gastroenterology, 2005; 21: 533-543.

82. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. Medical Clinics of North America. 2008;92(4):889-923.

83. Meyers, M.A., Feldberg, M.A.M. & Oliphant, M. Grey Turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis. Gastrointest Radiol 14, 31–37 (1989).

84. Raghu MG, Wig JD, Kochhar R, Gupta D, Gupta R, Yadav TD, Agarwal R, Kudari AK, Doley RP, Javed A Lung complications in acute pancreatitis. JOP. 2007;8(2):177-185.

85. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2379-2400.

86. Matull W, Pereira S, O'donohue J. Biochemical markers of acute pancreatitis. Journal of clinical pathology. 2006;59(4):340-344.

87. Clavien P, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H, Herrmann F, Dunand V, Rohner A Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. Annals of surgery. 1989;210(5):614.

88. Swensson EE, Maull KI. Clinical significance of elevated serum and urine amylase levels in patients with appendicitis. The American Journal of Surgery. 1981;142(6):667-670.

89. Sternby B, O'brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP, editors. What is

the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. Mayo Clinic Proceedings; 1996;71(12):1138-1144.

90.Gumaste V, Dave P, Sereny G. Serum lipase: a better test to diagnose acute alcoholic pancreatitis. The American journal of medicine. 1992;92(3):239-42.

91.Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required?BMJ Open 2012;2:e001471.

92.Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. Pancreas. 2000;20(4):367-372.

93.Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. European journal of gastroenterology & hepatology. 1997;9(2):122-130.

94.Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, Muddana V, Singh VK, Whitcomb DC, Gooszen HG, Banks PA Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. Archives of internal medicine. 2011;171(7):669-676.

95.Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2009;104(1):164.

96.Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting Gallstone Pancreatitis with Laboratory Parameters: A Metaanalysis. American Journal of Gastroenterology. 1994;89(10).

97.Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. Gastroenterology Clinics. 2004;33(4):871-890.

98.Davis S, Parbhoo SP, Gibson MJ. The plain abdominal radiograph in acute pancreatitis. Clin Radiol 1980; 31: 87-93.

99.Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2002 Jun;97(6):1309-1318.

100.Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2006;101(10):2379.

101.Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology. 2007;132(5):2022-2044.

102.Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am. 1989;27(1):19-37.

103.Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology. 2002;223(3):603-613.

104.Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. Surg Clin North Am. 2007;87(6):1341-viii.

105.Matos C, Bali MA, Delhaye M, Devière J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20(1): 157-178.

8. 106.Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3rd ed., L.H. Blumgart, Y. Fong (Eds.). W. B. Saunders Company Ltd., New York [Gastroenterology](#) 2001; 121(6):1524–1525.

107.Marshall JB. Acute pancreatitis: a review with an emphasis on new

developments. Archives of internal medicine. 1993;153(10):1185-1198.

108.Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC
Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis.
Surg Gynecol Obstet 1974; 139-169.

109.Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann
Surg 1979; 189-654.

110.Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: The
Pancreas, Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, Carr-Locke D, Neoptolemos
JP, Russell C, Sarr MG.Blackwell Science, Oxford 1998. p.489.

111.Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ Dynamic nature
of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. Br J Surg
2002; 89-298.

112.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.

113.Singh V. Wu BU, Bollen T, Repas K, Maurer R, Johannes
RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA A prospective evaluation of the bedside
index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and
intermediate markers of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol.
2009;104:966-971.

114.Gao W, Yang HX, Ma CE. The value of BISAP score for predicting
mortality and severity in acute pancreatitis: a systematic review and meta-
analysis. PloS one, 2015; 10(6): p.e0130412.

115.Imrie CW, Benjamim IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie
I, O'Neill J, Blumgart LH A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in

primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978;65(5):337-341.

116. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, Shearer MG, Imrie CW Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet.* 1985;2(8452):403-407.

117. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1993;166(3):262-269.

118. Huang Q-l, Qian Z-x, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology.* 2009;57:1295-1299.

119. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.

120. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, Kihara Y, Koizumi M, Hirota M, Ito T, Kataoka K, Kitagawa M, Inui K, Takeyama Y, Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology: WJG,* 2013. 19(35):5798.

121. Banks, P.A., Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working Group, Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut,* 2013. 62(1):102-111.

122. 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.

123.Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):705-707

124.Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):261-270.

125.Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(3):279-284.

126.Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD002941. Published 2006 Oct 18.

127.Mofi di R, Lee AC, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. *World J Surg*. 2007;31(10):2002-2007.

128.Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL, Vege SS, International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*. 2012;41(8):1176-1194.

129.Wittau M, Scheele J, Götz I, Henne-Bruns D, Isenmann R. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(102-103):1300-1304.

130.Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas*. 2005;30(3):195-199.

131.van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Schrijver AM, Boermeester MA, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, van Ramshorst B, Schaapherder AF, van der Harst E, Hofker S, Nieuwenhuijs VB, Brink MA, Kruijt PM, Manusama ER, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, Cuesta MA, Wahab PJ, Gooszen HG, Dutch Pancreatitis Study Group A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-1263.

132.Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Skin signs in acute pancreatitis: frequency and implications for prognosis. *J Intern Med*. 2009;265(2):299-301.

133.Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2008;68(6):1102-1111.

134.Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working Group Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.

135.Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):854-862.

136.Bollen T, Van Santvoort H, Besselink M, Van Leeuwen M, Horvath K, Freeny P, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *British Journal of Surgery*.

2008;95(1):6-21.

137.Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Annals of surgery*. 2004;239(6):876.

138.Besselink MG , van Santvoort HC , Buskens E , Boermeester MA , van Goor H , Timmerman HM , Nieuwenhuijs VB , Bollen TL , van Ramshorst B , Witteman BJ , Rosman C , Ploeg RJ , Brink MA , Schaapherder AF , Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ , van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet*.2008 Apr 12;371(9620):1246]. *Lancet*. 2008;371(9613):651-659.

139.Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(3):816-820.

140.Berzin TM, Rocha FG, Whang EE, Morteale KJ, Ashley SW, Banks PA. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2007;7(1):63-66.

141.Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1272-1281.

142.Longo, DL, et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. United States of America: The McGraw-Hill Companies 2008:p.2634-2648.

143.Yeo CJ, C.J, The pancreas. In: Sabiston DC, editor. *Textbook of surgery*. 14 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders.1991:p.1076-1107.

144.Pitchumoni, C., N. Agarwal, and N.K. Jain, *Systemic complications*

of acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology, 1988;83.

145. Tran DD , Oe PL, de Fijter CW, van der Meulen J, Cuesta MA Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome. Nephrology Dialysis Transplantation, 1993. 8(10):1079-1084.

146. Ogawa, M., Acute pancreatitis and cytokines: " second attack" by septic complication leads to organ failure. Pancreas, 1998. 16(3):312-315.

147. Weber, S.M. and L.F. Rikkers, Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. World journal of surgery, 2003. 27(11):1271-1274.

148. Tenner, S., Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology, American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology, 2013. 108(9): 1400-1415.

149. Helm JF, Venu RP, Geenen JE. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. Gut 1988; 29:1402.

150. Mayo Kliniği Gastrointestinal sistem cerrahisi, Nobel Kitapevi, 2004 p.321-340.

151. Vege SS, Whitcomb DC, Grover S. Management of acute pancreatitis (Online).

Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis>

Erişim tarihi: 28.08.2020

152. Erkuş F. Akut nekrotizan pankreatitte perkütan drenaj. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

2012.

153. Dişibeyaz S. Akut pankreatitte tedavi. *Endoskopi Derg* 2010; 18(3): 81-86.

154. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: form versus function. *Cell Adhes Migr*. 2015;9(1-2):48-82.

155. Hiroe, M. K. Imanaka-Yoshida and T. Yoshida "Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling." *Histology and histopathology* (2004).

156. Tucker, Richard P. and Ruth Chiquet-Ehrismann. "The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1793.5 (2009): 888-892.

157. Midwood, Kim "Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease." *Nature medicine* 15.7 (2009): 774-780.

158. Wallner, Kurt "EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24.8 (2004): 1416-1421.

159. Yuan W, Zhang W, Yang X, Zhou L, Hanghua Z, Xu K. Clinical significance and prognosis of serum tenascin-C in patients with sepsis. *BMC Anesthesiol* 18:170, 2018.

160. Ming X, Qiu S, Liu X, Li S, Wang Y, Zhu M, Li N, Luo P, Liang C, Tu J (2019) Prognostic role of tenascin-C for cancer outcome: a meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat* 18:1533033818821106.

161. Hisatomi K, Sakamoto N, Mukae H, Hayashi T, Amenomori M,

Ishimoto H, et al. Elevated levels of tenascin-C in patients with cryptogenic organizing pneumonia. Intern Med 2009; 48: 1501– 1507.

162.Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. Eur J Anaesthesiol. 1998;15(2):202-209.

163.MEISNER, M. (1996). PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects.

164.Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch Intern Med. 2011;171:1322–31.

165.Rau B, Kemppainen E, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT). A prospective international multicentre study. Ann Surg. 2007;245:745–54.

166.Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, Ryder S, Stirk L, Severens J, Kleijnen J Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2015;19(96):v-236

167.Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. Surgery. 2009;146:72–81.

168.Qu R, Ji Y, Ling Y, et al. Procalcitonin is a good tool to guide

duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. Saudi Med J. 2012;33:382–7.

169.Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. Pancreas 2006; 33: 323–30.

170.Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvård R, Andrén-Sandberg A, Azodi O S Validation of the Harmless Acute Pancreatitis Score in Predicting Nonsevere Course of Acute Pancreatitis. Pancreatology 2011;11:464–8.

171.Coşkun BN, Tandoğan G, Eroğlu A, Karadayı D, Irak K, Cangür Ş, et al. Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Etyolojik ve Prognostik Faktörlerinin Retrospektif İncelenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012; 38: 67-73.

172.Demiral G, Yener O, Aksoy F, Çelik Y, Bayraktar B, Yılmaz A, et al. Akut pankreatitli hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi. 2011; 26: 4-9..

173.Di Magno MJ, Di Magno EP. New advances acute pancreatitis. Curr opin gastroenterol. 2007; 23 (5) : 494-501.

174.Ayten R, Cetinkaya Z, Yenicerioğlu A. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. F.U. Sağ. Bil. Derg. 2007;21:133-6.

175.Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, Nalbant A, Genç A, Demirci H, Demir MV, Uslan Mİ Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. Sakarya Tıp Dergisi. 2011;1(1):17-21.

176.Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. Pancreas. 2006;33(4):336-44.

177. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, Jensen ET, Lund JL, Pasricha S, Runge T, Schmidt M, Shaheen NJ, Sandler RS Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149: 1731–1741.

178. Singh H, Gougol A, Mounzer R, Yadav D, Koutroumpakis E, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI Which Patients with Mild Acute Pancreatitis Require Prolonged Hospitalization. *Clin Trans Gastroenterol* 2017;8:129.

179. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1136-43.

180. Katuchova J. Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2014 126:223-7.

181. Han C, Zeng J, Lin R, Liu J, Qian W, Ding Z, Hou X The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Scientific reports*. 2017;7(1):10704.

182. Pongprasobchai, S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, Pausawasdi N, Srikureja W, Chainuvati S, Prachayakul V, Manatsathit S, Kachintorn U, Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*, 2010. 39(8):1226-30.

183. Basnayake C, Ratnam D. Abnormal laboratory results: blood tests for acute pancreatitis. *Australian prescriber*. 2015;38(4):128.

184. Kumar, S., Jalan, A., Patowary, B. N., and Bhandari, U. (2017). To access the role of serum procalcitonin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 15, 19–24.

185.Bulbuler N, Dogru O, Ayten R, Akbulut H, Ilhan YS, Cetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2006;12:115–120.

186.Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis* 2014; 46:376.

187.Pallin DJ, Bry L, Dwyer RC, Lipworth AD, Leung DY, Camargo Jr CA, Kupper TS, Filbin MR, Murphy GF Toward an Objective Diagnostic Test for Bacterial Cellulitis. *PLoS One* 2016; 11:e0162947.

188.Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion.* 1997;58 Suppl 1:46-49

189.Vege S S, Whitcomb D C, Grover S. Pathogenesis of acute pancreatitis (Online).

Eriřim:<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis>.

Erişim tarihi: 20.08.2020.

190.Masaki T, Yorioka N, Taniguchi Y, Oda H, Yamakido M. Tenascin expression may reflect the activity and chronicity of human IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1998; 50: 205– 213.

191.Koukoulis GK, Koso-Thomas AK, Zardi L, Gabbiani G, Gould VE. Enhanced tenascin expression correlates with inflammation in primary sclerosing cholangitis. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 727– 731.

192.Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, Toyozaki T, Tsuchiya T, Noda N, Maki T, Nishikawa T, Sakakura T, Yoshida T Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 2002; 197: 388– 394.

193.Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein M C, Forrester J S, Kaul S, Sharifi B G Tenascin-C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999; 99: 1284– 1289.

194.Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis *Pancreatology*, 13 (4 Suppl. 2) (2013), p. 1-15.

