T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA SERUM PERİOSTİN DÜZEYİNİN AKUT PANKREATİT ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ VE AKUT PANKREATİT ŞİDDET SKORLAMALARIYLA ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abuzer ÇEKİCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK

ERZURUM – 2022

ONAY

“Akut Pankreatitli Hastalarda Serum Periostin Düzeyinin Akut Pankreatit Şiddetini Öngörmede Önemi Ve Akut Pankreatit Şiddet Skorlamalarıyla Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 07.12.2019 tarih 03 no’lu oturumunun 2 no’lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 23.06.2022 tarih 10 no’lu oturumunun 55 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.06.2022 tarih ve 6 no’lu oturumunun 78 no’lu kararı ile Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Abuzer ÇEKİCİ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Pankreas 3
2.1.1. Pankreasın Anatomisi 3
2.1.2. Pankreasın Fizyolojisi 4
2.2. Akut Pankreatit 4
2.2.1. Akut Pankreatitin Tanımı ve İnsidansı 4
2.2.2. Akut Pankreatit Patogenez ve Patofizyolojisi 5
2.2.3. Akut Pankreatit Etiyolojisi 6
2.2.4. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri ve Fizik Muayene 9
2.2.5. Akut Pankreatitin Tanısı 9
2.2.6. Akut Pankreatitin Laboratuvarı 10
2.2.7. Akut Pankreatitin Görüntüleme Yöntemleri 11
2.2.8. Akut Pankreatitin Klinik Önemi 13
2.2.9. Akut Pankreatitte Şiddet ve prognoz skorlama sistemleri 13
2.2.10. Akut Pankreatitin Komplikasyonları 15
2.2.10.1. Lokal Komlikasyonlar 15
2.2.10.2. Sistemik Komlikasyonlar 15
2.2.11. Akut Pankreatitin Tedavisi 16
2.3. Periostin 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM **19**
3.1. Kullanılan Gereçler 19
3.2. Yöntemler 20
3.3. İstatiksel Analizler 21

4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37
KAYNAKÇA 38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Akut Pankreatit Etiyolojisi 8
Tablo 2.2. Revize Atlanta Klasifikasyonu. 14
Tablo 2.3. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi. 14
Tablo 2.4. Periostin salınımının etkilendiği düşünülen faktörler. 18
Tablo 3.1. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Testler. 21
Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri 22
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların Atlanta Şiddet Skorlamasına Göre Dağılımları 23
Tablo 4.3. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre hastanede yatış süresinin karşılaştırılması 23
Tablo 4.4. Birinci Günde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı 24
Tablo 4.5. Üçüncü Günde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı 24
Tablo 4.6. Beşinci Günde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı 25
Tablo 4.7. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre Birinci Günde Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 25
Tablo 4.8. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre Üçüncü Günde Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 26
Tablo 4.9. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre Beşinci Günde Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 27
Tablo 4.10. Beşinci Gün Periostin Düzeyine Göre beşinci Gün CRP Ortalamalarının Karşılaştırılması 27
Tablo 4.11. Faklı Zamanlarda Hastaların Laboratuvar Bulgularının Grup İçi Karşılaştırılması 28

KISALTMALAR DİZİNİ

ABH : Akut Böbrek Hasarı

ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

APACHE **:** Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS : Akut Respiratuar Distress Sendromu

AST : Aspartat Aminotransferaz

BISAP : Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN : Kan Üre Azotu

CRP : C-reaktif Protein

CASR : Kalsiyum Duyarlı Reseptör

CFTR : Kistik Fibrozis Transmembran İletim Düzenleyen Regulatör Geni

CLDN : Klaudin

CMV : Sitomegalovirüs

CPA1 : Karboksipeptidaz 1

CTRC : Kimotripsin C Geni

CTSB : Katepsin B

CTSI : Bilgisayarlı Tomografi (BT) Şiddet İndeksi

EDTA : Ethylene Diamine Tetra-Acetic Acid

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

FGF : Fibroblast Growth Factor

FiO2 : Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu

GGT : Gama Glutamil Transferaz

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1

HBV : Hepatit B Virüsü

HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HSV : Herpes Simpleks Virüs

IL : İnterlökin

KOAH : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı

LSD : Asgari Önemli Fark

MPV : Ortalama Platelet Hacmi

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatografi

MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

NO : Nitrik Oksit

PaO_2 : Parsiyel Oksijen Basıncı

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PRSS1 : Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları

PSMVT : Portosplenomezenterik Venöz Tromboz

PTH : Parathormon

SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SPINK1 : Serin Peptidaz İnhibitör Kazal Tip 1

SPSS : Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

TGF : Transforming Growth Factor

Th : T Helper

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

USG : Abdominal Ultrasonografi

WBC : White Blood Cell

Wnt : Wingless Proteins

WON : Walled-off Nekroz

VZV : Varisella Zoster Virüs

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik adına daima yol gösterici olan değerli tez hocam Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, iyi ve zor günlerde güzel dostluklar paylaştığımız, yardım ve yakınlıklarını benden esirgemeyen çok değerli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olduklarını bildiğim beni yetiştirip bu günlere getiren aileme ve hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen, tıp fakültesine başladığım ilk günden itibaren sevgisini ve güvenini bana her daim hissettiren eşime teşekkür ederim.

Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 11248 ID ve TTU-2022-11248 numaralı proje ile desteklenmiştir. Katkı ve desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığına teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Dr. Abuzer ÇEKİCİ

ÖZET

Akut Pankreatitli Hastalarda Serum Periostin Düzeyinin Akut Pankreatit Şiddetini Öngörmede Önemi Ve Akut Pankreatit Şiddet Skorlamalarıyla Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne başvuran akut pankreatitli hastaların serum periostin düzeyinin akut pankreatit şiddetini öngörmede önemi ve akut pankreatit şiddet skorlamalarıyla arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 1 Ocak 2021-1 Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran 18-90 yaş aralığındaki akut pankreatit tanılı 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, mesleki durumu, ek hastalık varlığı, laboratuvar inceleme sonuçları, görüntüleme bulguları kaydedilirken; alkol veya sigara kullananlar, intravenöz ilaç bağımlıları, gebe olanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya dahil edilen hastalardan lökosit (WBC), nötrofil lenfosit oranı (NLO), ortalama platelet hacmi (MPV), amilaz, lipaz, C-reaktif protein (CRP) ile serum periostin düzeyi yatışının birinci günü, üçüncü günü ve beşinci günü ölçülerek kaydedildi. Kullanılan laboratuvar parametreleri; hastaların servis takibi esnasında gönderilen tetkiklerden arta kalan serumlardan elde edildi. Çalışmaya alınan hastalar, Revize Atlanta Skorlamasına göre hafif, orta, şiddetli akut pankreatit olacak şekilde gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 80 hastanın 47'si (%58,8'i) kadındı. Bütün hastaların yaş ortalaması 58,95±13,83 ve ortalama yatış süresi 5,63±2,81 gündü. Katılımcıların tamamında karın ağrısı olup; %83,8'inde görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmıştı ve %53,8'inde etiyoloji idiyopatikti. Katılımcıların Atlanta Şiddet Skoruna göre %75'i hafif şiddetliydi. Orta şiddetli akut pankreatitli hastalarda; birinci, üçüncü ve beşinci gün alınan kanlarda; WBC, NLO, CRP ortalamaları yüksek ve istatiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Aynı zamanda bakılan MPV, amilaz, lipaz ve serum perisotin düzeyi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). Takiplerde beşinci gün periostin düzeyine göre beşinci

gün CRP Ortalamaları karşılaştırıldığında, beşinci gün periostin düzeyi birinci günden yüksek olanların CRP ortalamaları anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Akut pankreatitli hastalarda bakılan serum periostin düzeyi, akut pankreatitin şiddetini öngörmede kullanılan Revize Atlanta Skorlaması ile arasında ilişki tesbit edilemedi. Çalışmamızda serum periostin düzeyinin inflamasyon sonrası daha geç düşmeye başladığı tespit edildi. Bunun nedeninin periostinin onarım aşamasında da rol almasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, periostin, Revize Atlanta Skoru

ABSTRACT

Importance of Serum Periostin Level in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis in Patients with Acute Pancreatitis and Evaluation of its Relationship with the Acute Pancreatitis Severity Scores

Aim: This study was conducted to evaluate the importance of serum periostin level in predicting the severity of acute pancreatitis and its relationship with acute pancreatitis severity scoring in patients with acute pancreatitis who visited the Atatürk University Research Hospital.

Materials and Methods: A total of 80 patients between the ages of 18-90 years with a diagnosis of acute pancreatitis, who visited the Atatürk University Research Hospital between January 1, 2021, and January 1, 2023, were included in our study. While the gender, age, height, weight, occupational status, presence of additional disease, laboratory test results, and imaging findings of the patients participating in the study were recorded, those who were smoking or using alcohol, who had intravenous drug addictions and women who were pregnant were excluded from the study. The leukocytes (WBC), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV), amylase, lipase, C-reactive protein (CRP) and serum periostin levels of the participants were measured on the first, third, and fifth days of their hospitalization and these values were recorded. The laboratory parameters used were obtained from the serum left over from the samples sent during the inpatient follow-up of the patients. The patients included in the study were divided into groups of mild, moderate and severe acute pancreatitis according to the Revised Atlanta Classification.

Results: Among the 80 participants, 47 (58,8%) were female. The mean age of the patients was 58,95±13,83 years and the mean hospital stay duration was 5,63±2,81 days. All of the participants had abdominal pain, while computed tomography (CT) was used as the imaging method in 83,8%, and the etiology was idiopathic in 53,8%. According to the Atlanta Classification of the participants, 75% of them had mild severity. The mean WBC, NLR, and CRP values were found to be high and statistically significant in the blood samples taken on the first, third and fifth days in patients with

moderate acute pancreatitis ($p<0.05$). The mean values of MPV, amylase, lipase and serum periostin levels measured at the same time were not statistically significant ($p>0.05$). When the fifth-day mean CRP values were compared according to the periostin levels on the fifth day in the follow-ups, the patients' mean CRP values whose periostin level was higher on the fifth day than on the first day were found to be significantly lower ($p<0.05$).

Conclusion: No relationship was found between serum periostin levels in patients with acute pancreatitis and the Revised Atlanta Classification, used to predict the severity of acute pancreatitis. In our study, it was found that the level of serum periostin starts to decrease at a later stage, after inflammation. We think that this was due to the role that the periostin also plays in the repair phase.

Keywords: Acute Pancreatitis, Periostin, Revised Atlanta Classification

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, pankreasın akut enflamatuar bir sürecidir (1,2). Akut pankreatit, ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyon ile karekterize klinik bir tablodur. Kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödemden, pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve ölüme neden olan sistemik inflamasyona kadar ciddiyeti değişebilir (3).

Akut pankreatitin etiyolojik nedeninin tesbit edilmesi, uygun tedavi ve takip açısından önemlidir (4). Etiyolojide en sık safra kesesi taşları ve alkol bulunsa da hipertrigliseridemi, çeşitli ilaçlar, genetik ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır (5). Karın ağrısı ile gelen her hastada akut pankreatit de akla gelmelidir. Tanı kriterleri, karın ağrısı ile birlikte serum amilaz-lipaz düzeylerinin normalden 3 kat daha fazla yükselmesi, buna eşlik eden görüntüleme bulgularının varlığıdır. Görüntüleme için abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Akut pankreatit tanısı yukarıda tanımlanan 3 kriterden ikisi varsa konulur (3).

Hastalığın şiddetini belirlemek için çeşitli prognostik kriterler kullanılmaktadır. Ranson kriterleri akut pankreatit ciddiyetini değerlendiren geçmişte sık kullanılan bir skorlama sistemidir (6). Son yıllarda kullanılan sistemik inflamatuvar yanıt kriterleri (SIRS) ve yatak başı şiddet indeksi olarak tanımlanan yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi (BISAP) kriterleri ilk 24-48 saat için önerilmektedir (7). Ayrıca hastalığın ciddiyeti; hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Bu değerlendirme ise son yıllarda revize edilen Atlanta kriterleri kıstas alınarak yapılır (8,9).

Akut pankreatitte laboratuvar değerlerine bakıldığında, amilaz ve lipaz düzeylerinin normalden 3 kat yüksekliği tanıyı destekler, ancak akut pankreatit tanısı için patognomonik değildir. Bu testlerin tanısal değeri saatler ve günler içerisinde düşmektedir. Erken ve seri C-reaktif protein (CRP) testi akut pankreatit ciddiyetini ve inflamasyonun ilerlemesini gösterir (3).

Periostin, fascicle protein ailesinin bir üyesi olup multifonksiyonel bir ekstrasellüler matriks proteinidir. 811 amino asitten oluşur ve 90 kilodalton ağırlığındadır. Temel olarak osteoblastlar tarafından salgılanmaktadır (10). Periostin, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, kemik ve diş yapımı, kas ve vasküler hasar sonrası tamir, kalp gelişiminde görev almakla beraber akut miyokard enfarktüsünden sonra dokuların iyileşmesi üzerinde düzenleyici fonksiyonları gösterilmiştir (11). Periostinin T helper (Th) 2'ye bağlı inflamasyonda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (12). Kronik inflamasyon ve fibrozisle seyreden çeşitli hastalıklarda serum periostin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (13).

Bu çalışmamızda 1 Ocak 2021-1 Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne başvuran akut pankreatitli hastalarda serum periostin düzeyinin akut pankreatit şiddetini öngörmede önemi ve akut pankreatit şiddet skorlamalarıyla arasındaki ilşkinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreasın Anatomisi

Karın arka duvarında bulunan pankreas, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında olup çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Pankreasın ortalama ağırlığı yetişkin bir insanda 80-90 gr, uzunluğu 15-20 cm, kalınlığı 1,5 cm ve eni ise 3 cm kadardır. Pankreas bezinin üst kısmında bursa omentalis, aşağısında omentum majus, önünde mide, sağında duedonum, solunda dalak ile komşuluğu bulunur (14). Pankreas retroperitoneal bölgeye yerleşmiş olup transvers uzanım gösterir.

Pankreas anatomik olarak baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölüme ayrılır (15). Süperior mezenterik artere baş kısmı komşu olup unsinat proses, aorta ve vena cava inferior ön komşuluğunda yer alır. Boyun kısmı süperior mezenterik damarlara komşudur. Mezenterik damarların solunda ise gövde ve kuyruk kısmı konumlanmıştır. Pankreasın kanlanmasında Çölyak, splenik ve superior mezenterik arterler görev alırken, baş kısmında venöz drenaj kaynağı portal ven olan süperior mezenterik vene, gövde ve boyunda ise splenik vene olur (16). Lenfatik sistem, parankim içinde bulunan interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları ile önce pankreas yüzeyine, daha sonra bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır (17).

Pankreas innervasyonu sempatik ve parasempatik sistem tarafından sağlanır. İnnervasyon bölgelerine sinirler damarları takip ederek ulaşır. Çölyak ganglionu pankreasın hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (18). Wirsung kanalı ana pankreas kanalı olup pankreas drenasyonu Santorini kanalı ile birlikte dorsal ve ventral olarak yapılır (19). Majör papilla olan ampulla vateriye Wirsung kanalı, minör papillaya ise Santorini kanalı açılır. Pankreasın en sık görülen gelişimsel anomalisi pankreas divisumdur (20).

2.1.2. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas bezi endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki temel işlevde görev almaktadır. Ekzokrin görev, pankreasın yaklaşık %80'lik kısmını oluşturmaktadır. Pankreas asiner hücreleri, sonunda Wirsung kanalına açılan asinüs ve lobülleri oluşturmakla birlikte sindirim enzimlerinin salınımı düzenleyen kolesisitokinin ve sekretin gibi nörotransmitter maddeler için reseptörler içerir. Pankreasın endokrin hücreleri Langerhans adacıklarından oluşup insülin, glukagon ve pankreatik polipeptidleri sentezlerler. Pankreas günde 3000 cc'ye varan izoozmotik, alkalen sıvı salgılayabilmektedir (19).

Pankreas asinus hücreleri tripsin inhibitörü adı verilen bir madde salgılar. Bu maddenin görevi proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için tripsin inhibisyonu yaparak diğer tüm proteolitik enzimlerin aktivasyonunu engellemektir. Pankreasta hasar veya pankreas kanalında herhangi bir obstruksiyon oluştuğu zaman asinuslarda ve kanallarda çok miktarda enzim birikir ve tripsin inhibitörü bu enzimlerin inaktivasyonunu sağlayamaz. Daha sonra pankreas enzimleri aktive olarak kısa bir süre zarfında pankreası sindirmeye başlar ve akut pankreatit kliniği oluşur (21).

2.2. Akut Pankreatit

2.2.1. Akut Pankreatitin Tanımı ve İnsidansı

Akut pankreatit, inflamasyon sonrası hasar gören pankreatik hücrelerden salgılanan enzimlerin self-sindirim yoluyla yine pankreasın kendisine zarar verdiği akut başlangıçlı klinik bir tablodur (22).

Akut pankreatit görülme sıklığı ve nedenleri toplumlar arası farklılık gösteren bir hastalıktır. Toplumların kültürel özellikleri, beslenme alışkanlıkları ve obezite oranları gibi sebepler bu farkın oluşmasındaki ana etkenlerdendir. Akut pankreatit, yapılan bazı çalışmalarda Kuzey Amerika ve Pasifik'in batı bölgelerinde 34/100.000 insidansla görülmete olup diğer bölgelere nazaran daha yüksek sıklıktadır. Avrupa'da ise 29/100.000 insidans ile rölatif olarak daha düşük oranda saptanmaktadır (22,23).

Akut pankreatit, genelde orta ve ileri yaş aralığında sık görülmektedir. Safra taşının kadınlarda daha sık gözlenmesi nedeniyle biliyer sebeplere bağlı akut pankreatit kadınlarda daha sık görülmekte, alkole bağlı akut pankreatit ise belirgin olarak erkeklerde daha sık saptanmaktadır (24).

Akut pankreatit gelişen teknoloji, artan sağlık imkanlarına rağmen dünya genelinde çok önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. Hafif pankreatit olgularında %1,5, şiddetli pankreatit olgularında ise %5-17 oranında mortalite saptanmıştır (24,25).

2.2.2. Akut Pankreatit Patogenez ve Patofizyolojisi

Proteolitik enzimlerin hücre içinde beklenmedik aktivasyonu sonrası oluşan pankreas doku hasarı; genelde kabul edilen ve çoğu teorinin temelini oluşturan en önemli akut pankreatit patogenez yaklaşımlarındandır. Tripsinojenin tripsine dönüşümü ve hücre içi lizozomal enzimlerin aktivasyonu hasarın temelini oluşturmaktadır (26). Tripsin; aynı zamanda kompleman, koagulasyon ve fibrinoliz sistem aktivasyonu yoluyla da akut pankreatit patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (27,28). Proinflamatuar sitokinler ve serbest radikallerin etkisi ile nekroza kadar ilerleyen patogenetik yolaklar aktifleşmektedir (28).

Akut pankreatit deneysel modellerinde vazokonstriksiyon, kapiller staz, hipoksi ve ilerleyici iskemi gibi mikrodolaşım değişiklikleri görülmüş olup damar permeabilitesinin artmasına ve sonuç olarak pankreatik ödeme yol açmış olur. C5a salınımı kompleman aktivasyonu ile gerçekleşerek inflamatuar hücrelerin göçünü sağlamada rol oynar. Granülosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu Tümör Nekrozis Faktör (TNF) α, İnterlökin (IL) 1, IL-6, IL-8, platelet aktive edici faktör, prostaglandin, lökotrien, proteolitik ve lipolitik enzimler ile çeşitli reaktif metabolitler ortaya çıkar; bu da oksidatif hasarı tetikler. Ortaya çıkan bu maddeler; pankreasın vasküler geçirgenliğinin artmasına ve sonuç olarak pankreatik nekroza yol açan tromboz ve hemorajiye neden olurlar (29).

2.2.3. Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatit, çok sayıda etiyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu faktörler; hastalığın tanı, tedavi, takip ve komplikasyon yönetimi aşamalarında farklı yaklaşımlar gerektirebilmektedir. Bu sebeple etiyoloji tayini hastalığın yönetiminde önemli rol oynamaktadır (30).

Obstrüktif Nedenler: Safra taşları, obstrüksiyon ilişkili akut pankreatitlerin en sık nedeni olup yaklaşık %28-38'ini oluşturur (24). Yapılan çalışmalar akut pankreatit tanılı kadın hastaların %50'sinde, erkek hastaların ise %15'inde safra kesesi taşı mevcut olduğunu göstermektedir. Bu oran safra kesesi taşı kaynaklı akut pankreatitin genellikle kadınlarda saptandığını göstermektedir (31,32).

Travma İlişkili Nedenler: Penetran travmalarda (delici, kesici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları vs.) sık görülmekle beraber penetran ve künt abdominal travmalarda %17 vakada amilaz ve lipaz düzeylerinde artış, %5 oranında da akut pankreatit gelişebilir. Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP) günümüzde pankreas kanalı ve safra yolları patolojilerinde tanısal ve terapötik amaçlarla sık kullanılan invaziv bir girişim işlemi olup pankreas dokusunun direkt hasarı veya intraduktal basınç artışına yol açarak akut pankreatite neden olabilmektedir. ERCP sonrası yapılan çalışmalarda akut pankreatit gelişme oranları %1 ile %5 arasında olduğu gösterilmiştir (33). ERCP sonrası akut pankreatit gelişimine neden olan risk faktörleri içerisinde genç yaş, kadın cinsiyet, oddi sfinkter disfonksiyonu, pankreatit öyküsü, pankreatik enjeksiyon, precut sfinkterektomi, kanülasyon deneme sayısının fazla olması, pankreatik sfinkterektomi yer almaktadır (5).

Toksik Nedenler: Akut pankreatit vakalarında etyolojinin yaklaşık %25-35'inden alkol sorumludur. Etanolün duodenumdan kolesistokinin salınımını uyarması sonucu tripsin aktivasyonuna neden olması ve proteinden zengin salgı ile pankreatik kanalda tıkaca yol açması akut pankreatit geliştirme mekanizmaları arasındadır (34).

İlaçlar, akut pankreatit etiyolojisinde yer alan diğer önemli faktörlerdendir. Çalışmalarda insidansı %2-4,8 olarak saptanmıştır. Direkt toksik etkiler, toksik metabolitler, immunulojik reaksiyonlar, iskemi ve tromboz yoluyla akut pankreatit

gelişmesine sebep olabilmektedirler (24). Akut pankreatitin gelişiminde birçok ilaç etken olarak gösterilmiştir. Bu ilaçlar Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, Östrojen içeren ilaçlar, furosemid, hidroklortiyazidler, biguanidler, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları, Aminosalisilatlar, 6-merkaptopurin, sülfonamidler, valproik asit, didanozin, pentamidin, tetrasiklin, azatioprin ve steroidler olup çeşitli mekanizmalar ile akut pankreatite neden olmaktadır.

Otoimmün Nedenler: Akut pankreatitin nadir nedenidir; karakteristik klinik, radyolojik ve patolojik bulguları olup kilo kaybı, sarılık ve görüntülemede pankreasın genişlemesi mevcuttur. Artmış IgG4 düzeyi, birçok organda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (35).

Metabolik Nedenler: Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit insidansı yaklaşık %10 olarak saptanmıştır. Plazma seviyesi artan trigliserid ve şilomikronlar plazma viskozitesinin artmasına, bu da pankreas dokusunda lokal iskemik alanların oluşmasına sebep olmaktadır (36). 1000 mg/dl'nin üzerineki trigliserid değerlerinin akut pankreatit gelişimi açısından yüksek riskli olduğu saptanmıştır (37). Etiyolojinin belirlenebilmesi açısından hastane yatışından önce trigliserid değerinin ölçülmesi gereklidir. Oral alımın kesilmesi dolayısıyla trigliserid seviyesi 24-48 saat içinde düşebilir. Bu da aslında hipertrigliseridemi etiyolojili akut pankreatit hastalarının idiyopatik olarak değerlendirilmelerine neden olmaktadır (37,38).

Herediter Nedenler: Katyonik tripsinojeni kodlanmasını sağlayan serin proteaz 1 geni (PRSS1), kimotripsin c geni (CTRC), kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyen regulatör geni (CFTR), serin peptidaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1), katepsin B (CTSB), kalsiyum duyarlı reseptör (CASR), klaudin 2 (CLDN2), karboksipeptidaz 1 (CPA1) genlerinde oluşan mutasyonlar ve polimorfizmler akut pankreatit ile ilişkilendirilmiştir (39).

İskemik Nedenler: Akut pankreatit pankreasın vasküler hastalıklarında, iskemi, vaskülit (sistemik lupus eritematozus ve poliarteritis nodoza vb.), ateroembolizm, intraoperatif hipotansiyon ve hemorajik şok gibi durumlarda gelişebilmektedir (40).

Enfeksiyöz Nedenler: Bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar akut pankreatite neden olmaktadır. HIV, CMV, HSV ve VZV öncelikli viral etkenlerdir. Bakteriyel etkenlere Mycobacterium Tuberculozis, paraziter etkenlere ise Ascaris örnek olarak gösterilebilir (24).

İdiopatik Nedenler: Akut pankreatit etiyolojisinde bazı bilinmeyen mutasyonlar, genetik anormallikler ve bazı bilinmeyen etkenler yer almaktadır. Akut pankreatit etyolojisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Akut Pankreatit Etiyolojisi (5,24,33–36,39,40).

Obstrüktif Nedenler	Safra taşları, periampuller bölge tümörleri, Ampuller stenoz, duodenal striktür, askaris, Pankreas divisium, Oddi sfinkter disfonsiyonu
Travma İle İlişkili Nedenler	Künt veya delici batın yaralanmaları, iyatrojenik (cerrahi ve ERCP ilişkili travmalar)
Toksik Nedenler	Alkol, akrep, yılan zehiri, organofosfatlara maruziyet. İlaçlardan; kortikosteroidler, metildopa, didanozin, metronidazol, tetrasiklin, furosemid, L-asparaginaz, azatiyoprin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, tiazid diüretikler
Otoimmun Pankreatit	
Metabolik Nedenler	Hiperkalsemi, hipertrigliseridemi
Herediter Nedenler	CFTR, SPINK1, PRSS1 gen mutasyonları
İskemik Nedenler	Emboli, vaskulit, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok, majör kardiyak cerrahiler sonrası
Enfeksiyöz Nedenler	Virüsler (Sitomegalovirüs, Epstein Barr virüs, Hepatit B virüs), Bakteriler (Mycoplasma, Legionella, Leptospira), Mantarlar (Aspergillus), Parazitler (Toxoplasma, Cryptosporidium)
İdiopatik Nedenler	

CFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör, **SPINK1**: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1, **PRSS1**: Serin Proteaz 1 Gen Mutasyonları, **ERCP**: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

2.2.4. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri Ve Fizik Muayene

Akut pankreatite bağlı karın ağrısı, akut başlangıçlı olup epigastrik bölgeden sırta doğru yayılır. Ağrı hareketle artar, öne doğru eğilmekle azalır. Hastalar genellikle ajite, konfüze ve streslidir. Ağrıya bulantı, kusma ve oral alımda bozulma eşlik edebilir (3). Şiddetli akut pankreatitlerde plevral efüzyon, diyafragma inflamasyonuna bağlı gelişebilir ve bu durum hastada dispneye neden olabilir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda ağrı görülmeyebilir.

Ateş yüksekliği, şiddetli akut pankreatitli hastalarda saptanabilir. İlk haftadan sonra gelişen ateş şikayeti lokal veya sistemik komplikasyon ihtimalini düşündürür (41).

Fizik muayene, akut pankreatit şiddetine bağlı olarak değişir. Hafif atakta epigastriyum palpasyon ile minimal hassas olabilir. Şiddetli akut pankreatitte hassasiyet belirgin olup defans eşlik edebilir. Peripankreatik inflamasyon ilerleyerek ileus gelişen hastalarda abdominal distansiyon ve barsak sesleri hipoaktif olabilir. Koledokolitiazis veya pankreas başı ödemi nedeniyle tıkanma sarılığı ve ikter olabilir. Şiddetli akut pankreatitte ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon gibi sistemik inflamatuar cevap sendromu (SIRS) ile ilişkili bulgular olabilir. Akut pankreatitli hastaların %3'ünde, periumbilikal bölgede (Cullen işareti) veya yan tarafta (Gray Turner işareti) ekimotik alanlar görülebilir. Bu bulgular, spesifik olmamakla birlikte, pankreas nekrozu durumunda retroperitoneal kanamanın varlığına işaret edebilir (42).

2.2.5. Akut Pankreatitin Tanısı

Öykü, fizik muayene, klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile akut pankreatit tanısı konulur.

Aşağıdaki üç bulgudan ikisinin pozitif bulunmasıyla tanı konulur (43).

1. Ani başlangıçlı üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını

aşan yükselme,

3. Ultrasonografi veya BT ile akut pankreatite özgü bulgularının saptanması.

2.2.6. Akut Pankreatitin Laboratuvarı

Akut pankreatit tanı kriterlerden biri, serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselmedir. Amilaz ve lipaz pankreas asiner hücrelerinden salgılanmaktadır.

Serum amilazı, akut pankreatitin başlamasından 6 ile 12 saat sonra yükselir. Amilazın yaklaşık 10 saatlik yarılanma ömrü vardır ve hafif şiddette seyreden akut pankreatitli hastalarda normale dönme süresi üç ile beş gün arası olabilmektedir. Serum amilazı normalin üst sınırının üç katından daha fazla yükselmesi, akut pankreatit tanısı için %67 ile 83 oranında bir duyarlılığa ve %85 ile 98 özgülüğe sahiptir. Bununla birlikte, serum amilazında normalin üst sınırının üç katından fazla yükselmeler, alkolik pankreatitli hastaların yaklaşık %20'sinde parankimden amilaz salgılanmadığı için görülmeyebilir. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit olgularının %50'sinde hiperamilazemi görülmeyebilir. Kandaki daha uzun süreli amilaz yüksekliği pankreatik psödokist veya pankreatik apseyi düşündürür (44,45).

Pankreas dışında birçok organda da amilaz bulunmaktadır. Bunlar arasında tükrük bezi, over, akciğer, meme, karaciğer ve ince barsak gibi organlar bulunur. Bu nedenle benign ovaryan kist, papiller kistadenokarsinom gibi durumlarda amilaz yüksekliği gözlenebilir. Böbrek yetmezliğinde amilazın atılımı azalır ve kanda daha yüksek değerlerde ölçülebilir (46).

Pankreas, vücuttaki lipazın ana kaynağıdır ve bu sebepten dolayı akut pankreatit tanısında amilaza göre daha değerlidir (47). Akut pankreatitli hastalarda serum lipaz seviyesi %82 ile 100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir. Serum lipaz düzeyi semptomların başlamasından sonra dört ile sekiz saat içinde yükselir, 24 saatte pik yapar ve 8 ile 14 gün içinde normale döner (45,48).

Akut pankreatit ve diğer hiperamilazemi sebepleri arasındaki ayırıcı tanıda

serum lipaz düzeyi yardımcı olmaktadır. Amilaz ve lipaz düzeyi takibi klinik gidiş ve prognoz hakkında bilgi vermez ve bu amaçla kullanılmamalıdır (45). Fosfolipaz A, tripsin, karboksilester lipaz, karboksi peptidaz A, kolipaz gibi pankreatik enzimlerin de akut pankreatitte serum değerleri yükselebilmekle birlikte hiçbirinin tek başına ya da birlikte değerlendirilmelerinin amilaz ve lipaza üstünlüğü gösterilememiştir.

Akut pankreatitte granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu neticesinde C-reaktif protein (CRP), TNF, IL- 6, IL-8, IL-10 gibi bir takım sitokin ve inflamatuar mediatörlerin salınmasına neden olur (49). Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirübin değerlerinde yükselme genellikle obstrüktif nedenli akut pankreatitte görülmekle beraber inflamasyonun ortak kanalını etkilemesi nedeniyle tüm akut pankreatitlerde de görülebilmektedir.

Akut pankreatitte sıklıkla kanda lökosit sayısı yükselir. Bu nedenle enfeksiyöz etkenlerin ekarte edilmesi önemlidir. Akut pankreatitli hastalarda intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstravaze olması hematokrit değerinde yükselmeye neden olur. Yüksek kan üre azotu (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler akut pankreatitli hastalarda gözlenebilir (50).

2.2.7. Akut Pankreatitin Görüntüleme Yöntemleri

Akut pankreatitin tanısı, şiddeti, komplikasyonların gösterilmesi ve prognozunu öngörmede görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Akut pankreatit tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri genel olarak ayakta direk batın grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, batın ultrasonografisi, BT, MRG, Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve ERCP'dir.

Abdomen ultrasonografisi (USG) karın ağrısı ile gelen her hastada, özellikle akut pankreatit düşünülüyorsa ilk istenecek görüntüleme yöntemidir. USG pankreas, safra kesesi taşı, biliyer sistem ve lokal komplikasyonlar hakkında önemli bilgiler sağlar. USG'nin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85 arasındadır (21). Akut pankreatitli hastalarda, pankreas USG'de yaygın olarak büyümüş ve hipoekoik,

peripankreatik sıvı ise anekoik bir koleksiyon olarak görünür. Akut pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 25 ile 35'inde ileusa bağlı olarak gelişen bağırsak gazı, pankreas veya safra kanalının değerlendirilmesini engeller (51).

BT, akut pankreatit ve batın içi komplikasyonları saptamada en önemli görüntüleme yöntemidir (52). Akut pankreatitte BT'deki bulgular normal bir görünümden nekroz görüntüsüne kadar giden geniş bir aralıkta olabilmektedir. BT bulguları arasında; pankreasta fokal veya diffüz genişleme, parankimde heterojenite, pankreasın kenarlarında düzensiz veya kaba kontur görünümü, peripankreatik yağ dokusunda heterojenite, fasial yüzeylerde kalınlaşma, intraabdominal veya retroperitoneal sıvı koleksiyonları yer almaktadır (53,54). MRG, Safra yollarını ve komplikasyonları daha iyi değerlendirme fırsatı sunmaktadır. Kontrastlı abdomen BT tetkikine göre akut pankreatit tanısı için daha yüksek sensitiviteye sahiptir. (55). MRCP, koledokolithiazis saptanabilirliği açısından değerlendirildiğinde ERCP kadar başarılıdır (56). MRCP'nin diğer tetkiklerle kıyaslandığında radyasyona maruz kalınmaması, kullanılan kontrast maddenin daha az nefrotoksik olması, kontrast verilmese dahi pankreatik nekrozu gösterebilmesi açısından çok daha avantajlıdır.

EUS geç dönemde pankreas parankimini ve oluşabilecek koleksiyonun türünü değerlendirmede, kitle/koleksiyon ayrımı yapmada ve ince iğne aspirasyonu ile yapılacak çeşitli girşimsel uygulamalarda kullanılmaktadır. Pankreasın parankimi ve kanalını görüntülemede EUS, transabdominal ultrasonografiden daha üstün olan bir işlemdir (57). Biliyer mikrolitiaziste EUS hem kese hem koledoka yakın komşuluk yoluyla alınan yüksek rezolüsyonlu görüntüleri sayesinde MRCP ve USG'ye üstün olarak saptanmıştır (58).

ERCP çeşitli tanısal ve terapötik amaçlarla kullanılan bir yöntem olup BT ve USG ile saptanamayan çok küçük taşların bulunmasında daha başarılı bir yöntemdir (59). ERCP, özellikle şiddetli biliyer pankreatit ve eşlik eden kolanjit vakalarında sfinkterotomi ile birlikte taş ekstraksiyonu yapılması amacıyla kullanılır (60).

2.2.8. Akut Pankreatitin Klinik Önemi

Akut pankreatit tüm dünyada kliniğe yatış gerektiren en sık hastalıklardan birisidir (61). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre yılda ortalama 270.000 kişi akut pankreatit nedeniyle hastanelere başvurmakta olup bu hastalardan yaklaşık 3.000'i ise mortalite ile sonuçlanmaktadır. Akut pankreatit nedeniyle yıllık tedavi giderleri 2,5 milyar doları geçmektedir (62). Ülkemizde akut pankreatit insidansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Genel olarak akut pankreatitte ölüm oranı ortalama %2-5 iken şiddetli olan grupta ölüm oranı %10-20'lere kadar yükselmektedir. İlk 14 günlük sürede ölümlerin en sık nedeni sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve organ yetmezliği iken 14 günlük süreç sonrasında sepsis ve diğer komplikasyonlardır (7).

Akut pankreatitli hastalarda kullanılan şiddet skorlamalarının geliştirilmesi, hastaların prognozunun önceden tahmin edilebilmesi, takip ve tedavilerinin bu sınıflandırmalar doğrultusunda yapılabilmesi, maliyetin, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında son derece önem arz etmektedir.

2.2.9. Akut Pankreatitte Şiddet ve prognoz skorlama sistemleri

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %10-15'inde ciddi hastalık gelişir. Hastalara ileri görüntüleme yapma, yoğun bakıma yatırma, yoğun tedavi uygulama gibi kararlar hastalığın şiddetine göre belirlenir. Akut pankreatitin ciddiyetini klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerine, çeşitli şiddet derecelendirme sistemlerine ve serum belirteçlerine dayanarak tahmin etmek için birçok öngördürücü model geliştirilmiştir (43). Akut pankreatit şiddetini öngörmede kullanılan skorlama sistemleri şunlardır: Ranson Kriterleri, APACHE-II Skorlaması, Imrie's Skorlaması (Modifiye Glasgow II Skorlaması), Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) Skoru, BISAP Skoru (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis), EPIC (Tomografide Ekstrapankreatik İnflamasyon) Skorlaması, Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru), Revize Atlanta Klasifikasyonu'dur.

Revize Atlanta Klasifikasyonu: Atlanta kriterleri, 1992 yılında yayınlanarak akut pankreatit sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmış olup 2012 yılında revize edilmiştir (43). Revize edilmiş Atlanta klasifikasyonu akut pankreatiti, akut interstisyel ödematöz (hastaların yaklaşık %80'ini oluşturur) ve akut nekrotizan pankreatit olarak iki sınıfa ayırmıştır (43,63). Mortalite oranları hafif ödematöz formda yaklaşık %3 iken, akut nekrotizan formda yaklaşık %15 olarak saptanmıştır (2). Akut pankreatit şiddetine göre ise genel olarak 3'e ayrılır (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. Revize Atlanta Klasifikasyonu (43).

Hafif akut pankreatit	• Organ yetmezliği yok • Lokal komplikasyon yok
Orta akut pankreatit	• Lokal komplikasyon var ve/veya • Geçici organ yetmezliği var (<48 saat)
Şiddetli akut pankreatit	• Kalıcı organ yetmezliği var (>48 saat)

Atlanta klasifikasyonunda organ yetmezliğini tanımlamak için Modifiye Marshall Skorlama Sistemi kullanılmıştır. Solunum, kardiyovasküler ve renal olmak üzere üç organ sistemi değerlendirilir ve organ yetmezliği, bu üç organ sisteminden biri için 2 veya daha fazla puan alması olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi (64).

Respiratuar Sistem	PaO2/FiO2: >400	**0**
	PaO2/FiO2: 301-400	**1**
	PaO2/FiO2: 201-300	**2**
	PaO2/FiO2: 101-20	**3**
	PaO2/FiO2: <01	**4**
Renal Sistem	Serum kreatinin: <1,4 mg/dL	**0**
	Serum kreatinin: 1,4-1,8 mg/dL	**1**
	Serum kreatinin: 1,9-3,6 mg/dL	**2**
	Serum kreatinin: 3,6-4,9 mg/dL	**3**
	Serum kreatinin: >4,9 mg/dL	**4**
Kardiyovasküler sistem	Sistolik Kan Basıncı >90 mmHg	**0**
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg (sıvı yanıtı var)	**1**
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg (sıvı yanıt yok)	**2**
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg ve pH <7,3	**3**
	Sistolik Kan Basıncı <90 mmHg ve pH <7,2	**4**

PaO2: Parsiyel oksijen basıncı, **FiO2**: Fraksiyone oksijen konsantrasyonu

2.2.10. Akut Pankreatitin Komplikasyonları

Akut pankreatit komplikasyonları, lokal ve sistemik komplikasyonlar olmak üzere iki ana grupta incelenir.

2.2.10.1. Lokal Komlikasyonlar

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları; akut peripankreatik sıvı kolleksiyonları, akut nekrotik koleksiyon, pankreatik psödokist ve walled-off nekrozdur (WON). İlk 4 hafta içerisinde akut peripankreatik sıvı kolleksiyonları ve akut nekrotik kolleksiyonlar oluşurken, WON ve pankreatik psödokist ise 4 haftadan sonra görülmektedir. WON, duvar ile çevrili nekroz anlamına gelmektedir. Duvarı kontrast tutmakta olup nekrotik parankim ve yağ dokusu içerir. WON ve akut nekrotik koleksiyon enfekte olabilme potansiyeline sahip yapılardır. Portosplenomezenterik venöz tromboz (PSMVT) akut nekrotizan pankreatit hastalarının yaklaşık yarısında görülmekte olup nekroz yokluğunda çok nadirdir (65).

2.2.10.2. Sistemik Komlikasyonlar

Akut pankreatitte en sık görülen komplikasyon sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Ölümlerin yaklaşık %80'ine sıvı elektrolit dengesindeki bozukluklar neden olmaktadır. Akut pankreatitli hastalarda sıvı elektrolit dengesinin bu denli önemli olmasının nedeni; kana karışan pankreas içeriğinin vazoaktif nitelikte olması, çeşitli organ ve dokularda kaotik vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonlara neden olmasından kaynaklanmaktadır (66).

Akut pankreatitin bir diğer önemli sistemik komplikasyonu ise akut böbrek hasarı (ABH) 'dır. Pankreatik salgıların sistemik dolaşıma geçmesi ile renal damarlarda vazokonstriksiyon gelişir. Daha sonra hipovolemi ve hipotansiyon oluşması neticesinde ABH görülmektedir. Akut pankreatitte ABH gelişiminin mortalite oranlarını 5 kata kadar arttırdığı bilinmektedir (67).

Plevral efüzyon gelişmesinde intraperitoneal pankreatik salgıların transdiyafragmatik olarak plevra boşluğuna veya retropetritoneal alana yayılması öngörülmektedir. Torasentez materyalinden amilaz çalışılması ile kesin tanı konulabilir. Akut pankreatit nedeniyle oluşan plevral effüzyon, atelektazi ve ARDS'ye sebep olabilir. ARDS oluşum mekanizması, akciğer surfaktanının major komponenti olan aktif fosfolipaz A (lesitinaz) aracılığı ile mikrovasküler trombozis oluşması ve fosfolipaz A2'nin lesitini parçalayarak damarsal geçirgenliğin artmasına ve akciğer ödemine yol açması ile açıklanır (68).

SIRS, akut pankreatitli hastalarda sık görülmektedir. Bu durumun muhtemel nedeni ise pankreastan portal dolaşıma salınan aktive edilmiş pankreatik enzimler (fosfolipaz, elastaz, tripsin) ve sitokinler (TNF-alfa, platelet aktive edici faktör)'dir (69,70).

2.2.11. Akut Pankreatitin Tedavisi

Akut pankreatitin spesifik bir tedavisi olmamakla beraber hastaların kliniğe yatışından itibaren yeterli sıvı replasmanı, analjezinin sağlanması, oksijen ve beslenme desteğinin uygun bir biçimde planlanması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Akut pankreatitli tüm hastalara kardiyovasküler, renal veya diğer komorbid faktörler göz önüne alınarak kristalloid solüsyonlar (örn. serum fizyolojik veya laktatlı ringer solüsyonu) 5-10 mL/kg/saat miktarında agresif hidrasyon şeklinde verilir (71). Akut pankreatitli hastada yeteri kadar sıvı replasmanı yapıldığının göstergeleri arasında, hastanın vital bulgularında düzelmeler (nabız <120 atım/dakika, ortalama arter basıncı 65 ila 85 mmHg arasında), idrar çıkışının 0,5-1 mL/kg/saat arasında seyretmesi ve hematokrit düzeyinin yüzde 35 ila 44 arasında seyretmesi sayılabilir (7,72).

Akut pankreatitli hastalarda en sık yakınma karın ağrısı olup ağrı kontrolü sağlamada opioidler etkili ve güvenlidir (73).

Akut pankreatit, katabolik bir süreç olduğu için hastanın beslenmesi oldukça önemlidir. Genelde akut pankreatit tanısı alan hastaların oral alımının kesilmesi kabul gören bir yöntemdir. Oral beslenmeye başlamak için hastanın ağrısının tamamen

geçmesi ve labaratuvar değerlerinin normale dönmesini beklemek gerekmeyebilmektedir (74). Hastanın ağrısının hafiflemesi ve gıda alımını tolere edilebilir hale gelmesi ile oral beslenmeye geçilir. Hafif akut pankreatitli hastalarda, normal diyet ile oral alımın sağlanmasının güvenli olduğu ve hastanede yatış süresini kısalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (75)

2.3. Periostin

Periostin, 13. Kromozom üzerinde yer alan POSTN geni tarafından kodlanan, 90 kilodalton ağırlığında ekstraselüler matriks proteinidir (76). Yapısal olarak bir adezyon molekülü olan fasciclin–1 ailesinden olan bu molekül ilk olarak fare osteoblastlarında tespit edildiğinden osteoblast spesifik faktör 2 olarak adlandırılmıştır (77).

Periostin, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, kemik ve diş yapımı, kas ve vasküler hasar sonrası tamir, kalp gelişiminde görev almakla beraber akut miyokard enfarktüsünden sonra dokuların iyileşmesi üzerinde düzenleyici fonksiyonları gösterilmiştir (11).

Woodruff ve arkadaşları tarafından, T helper 2'ye bağlı inflamasyonda periostinin ilk defa biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulayan çalışma yayınlanmıştır (78). Yapılan başka bir çalışmada periostinin kronik inflamasyonu; fibroblastlardan salgılandığında, fibrosis sürecini destekleyerek ve bağ dokusunun mekanik özelliklerini değiştirerek kollajen depolanmasını regüle edebileceği de gösterilmiştir (12). Fibroz displazi ve kemik yapım ile yıkım dengesinin değiştiği hastalık grubunda da periostinin artmış bir ekspresyonunun olduğu saptanmıştır (79). Periostin, allerjik ve kronik T yardımcı hücresi 2 (Th2) aracılığı ile gelişen inflamasyonda rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Astımlı hastaların sağlıklı kontrollere göre havayolu epitelinde yapılan mikroarray çalışmalarında, hasta grubunda periostin gen ekspresyonunun daha fazla artmış olduğu gösterilmiştir (80). Erişkin astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda serum periostin düzeyinin serum IgE, serum eozinofil düzeyi, doku eozinofilisi ve soluk havasında Nitrik Oksit (NO) ile yakın korelasyon gösterdiğine dair kanıtlar sunulmuştur (81).

Periostinin hücrelerde, invazyon ve benzeri mekanizmalar üzerinden metastatik kanser gelişimini artırabileceğine dair bilgier tespit edilmiştir (82). Akciğer, mesane, pankreas, over, kolorektal, meme, özofagus, mide, tiroid, prostat, karaciğer, nazofarenegeal, melanom ve osteosarkom dahi olmak üzere birçok kanserde artmış periostin seviyeleri gösterilmiştir (83). Periostinin henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, regülasyonu üzerinde bazı etkili olabilecek faktörler de bildirilmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Periostin salınımının etkilendiği düşünülen faktörler (84).

Regülasyon	**Artıranlar**	**Azaltanlar**
Transkripsiyon Faktörleri	Runx-2 Twist-1 C-Fos/AP1	Wnt
Hormonlar	Östrojen PTH Activin Anjiotensin	Leptin
Sitokinler	IL-4 IL-13 TNF alfa	
Büyüme faktörleri	PDGF FGF *TGF-β*	
Fizikokimyasal faktörler	Hipoksi Mekanik stres	Fosfat Mikrogravite

PTH: Parathormon, **TGF:** Transforming growth factor, **FGF:** Fibroblast growth factor, **PDGF:** Platelet derived growth factor, **IL:** Interlökin, **Wnt:** Wingless Proteins

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 1 Ocak 2021-1 Ocak 2023 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniğine başvuran akut pankreatit tanısıyla yatırılıp tedavi edilen hastalar dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.06.2022 tarih ve 6 no'lu oturumunun 78 no'lu kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Çalışmaya alınan hastaların akut pankreatit tanısı, aşağıdaki üç bulgudan ikisinin pozitif bulunmasıyla konuldu (43).

1. Ani başlangıçlı üst karın ağrısı,
2. Serum amilaz veya lipaz düzeyinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselme,
3. Ultrasonografi veya BT ile akut pankreatite özgü bulgularının saptanması.

Çalışmaya 18-90 yaş aralığında olan ve akut pankreatit tanısı olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, ek hastalık varlığı, laboratuvar inceleme sonuçları, görüntüleme bulguları kaydedildi. Alkol veya sigara kullananlar, intravenöz ilaç bağımlıları, gebe olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Kullanılan Gereçler

Santrifüj, buzdolabı, -80 ^{o}C'lik derin dondurucu, inkübatör, manyetik karıştırıcı, hassas terazi, pH metre, vorteks, çalkalayıcı, kan alma tüpü, cam deney tüpü, enjektör, otomatik pipet, otomatik pipet ucu, ependorf tüp, spektrofotometre, distile su cihazı ve etüvdür.

3.2. Yöntemler

Gastroenteroloji kliniğine akut pankreatit tanısıyla yatırılan hastaların yatışı esnasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, görüntüleme bulguları, WBC, NLO, MPV, amilaz, lipaz, CRP ile serum periostin düzeyi ölçüldü. Bu parametreler hastanın yatışının üçüncü ve beşinci günü alınan kandan tekrar ölçülerek kaydedildi.

Akut pankreatit tanılı hastalar, oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak potassium ethylene diamine tetra-acetic acid (K-EDTA) içeren tüplere ve biyokimya tüplerine kanları alındı. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları beklendikten sonra 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. -80˚C'de dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Tam kan örnekleri di-potassium ethylene diamine tetra-acetic acid (K2-EDTA)'lı (Becton Dickinson-BD, CA, USA) hemogram tüplerine alınarak 2 saat içerisinde laboratuvara transferi sağlanarak analizler yapıldı. Tam kan sayımı analizleri Sysmex XN-1000 Hematology Analizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japon) yapıldı.

Serum örneklerinde periostin düzeyleri ticari olarak satın alınan SunRed marka (Kat No: 201-12-4519, Lot No: 202211, Shanghai, CHINA), ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitlerin intra ve inter assay CV leri sırasıyla <%10, <%12 idi.

Amilaz ve lipaz enzim aktiviteleri klinik kimya otoanalizöründe (Roche Cobas 8000, Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany) enzimatik kolorimetrik yöntem ile analiz edildi.

Serum CRP düzeyleri klinik kimya otoanalizöründe (Roche Cobas 8000, Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany) İmmünotürbidimetrik yöntem ile analiz edildi.

Çalışmaya alınan 80 hastanın görüntülemesinde USG, BT ve MRG kullanıldı. Çalışmaya alınan hastalar, Revize Atlanta skorlamaları tariflendiği şekilde yapılarak hafif, orta, şiddetli akut pankreatit olacak şekilde gruplara ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların akut pankreatit etyolojilerine yönelik tedavi planlaması yapıldı. Hastaların hastaneye yatışının ardından oral alımları kapatılıp uygun hidrasyon tedavisi, nazal oksijen desteği, analjezik tedavisi başlandı, vital bulguları yakından takip edildi.

3.3. İstatiksel Analizler

Veriler, SPSS for Windows 22 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde sayılar, yüzdelikler, en az ve en çok değerler ile ortalama ve standart sapmaların yanı sıra aşağıdaki tabloda yer alan istatistiksel analizler kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Testler (85).

	Normal dağılan ölçümlerde	**Normal dağılmayan ölçümlerde**
İkili grupların karşılaştırılmasında	Bağımsız gruplarda t testi	Mann Whitney U analizi
Çoklu grupların grup içi karşılaştırılmasında	Bağımlı Gruplarda Varyans Analizi	Friedman Testi
Verilerin normallik dağılımı	Kurtosis ve Skewness kat sayıları	

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

				n	**%**
Cinsiyet	Erkek			33	41.3
	Kadın			47	58.8
Ateş	Yok			78	97.5
	Var			2	2.5
Bulantı	Yok			27	33.8
	Var			53	66.3
Kusma	Yok			30	37.5
	Var			50	62.5
Karın Ağrısı	Yok			-	-
	Var			80	100
Görüntüleme	Bilgisayarlı Tomografi			67	83.8
	Ultrasonografi			8	10.0
	Manyetik Rezonans Görüntüleme			5	6.3
Etiyoloji	Safra taşı			30	37.5
	İdiyopatik			43	53.8
	İyatrojenik			3	3.8
	Hipertrigliseridemi			2	2.5
	İlaç			2	2.5
Hipertansiyon	Yok			50	62.5
	Var			30	37.5
Diyabet	Yok			67	83.8
	Var			13	16.3
Koroner Arter Hastalığı	Yok			66	82.5
	Var			14	17.5
Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı	Yok			79	98.8
	Var			1	1.3
Konjestif Kalp Yetmezliği	Yok			79	98.8
	Var			1	1.3
Kronik Renal Yetmezlik	Yok			78	97.5
	Var			2	2.5
Sayısal Değişkenler	**n**	**Min.**	**Max.**	**Ort.**	**SS.**
Yaş	80	29	85	58.95	13.83
Vücut Kitle İndeksi	80	17.0	38.1	27.97	4.59
Yatış Süresi	80	2.00	20.00	5.63	2.81

Çalışmaya dahil edilen hastaların %58,8'i kadındı. Hastaların %97,5'inin ateşi yoktu, %66,3'ünde bulantı, %62,5'inde kusma ve tamamında karın ağrısı vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %83,8'inde görüntüleme yöntemi olarak BT, %10'unda USG, %6,3'ünde MRG kullanıldı ve %53,8'inde etiyoloji idiyopatikti. Ek hastalık olarak hastaların %37,5'inde Hipertansiyon, %16,3'ünde diyabet, %17,5'inde koroner arter hastalığı, %1,3'ünde kronik obstriktif akciğer hastalığı, %1,3'ünde konjestif kalp yetmezliği ve %2,5'inde kronik renal yetmezlik vardı. Yaş ortalaması 58,95±13,83, ortalama vücut kitle indeksi 27,97±4,59 ve ortalama yatış süresi 5,63±2,81 gündü (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların Atlanta Şiddet Skorlamasına Göre Dağılımları

		n	**%**
Atlanta kriteri	Hafif	60	75.0
	Orta	20	25.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %75'i Revize Atlanta Şiddet Skorlamasına göre hafif şiddetli akut pankreatit olarak saptanmıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	Atlanta Şiddet Düzeyi						**Önemlilik**
	Hafif			**Orta**			
	n	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**	
Yatış Süresi (gün)	60	5.13	1.87	20	7.10	4.36	U=411.000, p=**0.032**

Atlanta kriterlerine göre hafif şiddetli bireylerde ortalama yatış süresi 5,13±1,87 gün, orta şiddetli bireylerde 7,10±4,36 gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Orta şiddetli bireylerde yatış süresi daha uzundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Birinci Günde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Ölçek ve Alt Ölçekler	n	Min.	Max.	Ort.	SS.
WBC (10^3/UL)	80	3.91	22.60	10.75	3.98
MPV (fl)	80	8.50	12.60	10.20	0.89
NLO	80	1.30	58.90	10.21	10.94
CRP (mg/L)	80	1.00	324.00	31.79	46.79
Amilaz (U/L)	80	79.00	5156.00	1851.76	1261.91
Lipaz (U/L)	80	94.00	13619.00	3589.25	2604.87
Perıostin (ng/ml)	80	1.01	77.15	25.59	15.01

Birinci günde WBC düzeyi ortalama 10,75±3,98 10^3/UL, MPV düzeyi ortalama 10,20±0,89 fl, NLO düzeyi ortalama 10,21±10,94, CRP düzeyi ortalama 31,79±46,79 mg/L, Amilaz düzeyi ortalama 1851,76±1261,91 U/L, Lipaz düzeyi ortalama 3589,25±2604,87 U/L ve Periostin düzeyi ortalama 25,59±15,01 ng/ml idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Üçüncü Günde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Ölçek ve Alt Ölçekler	n	Min.	Max.	Ort.	SS.
WBC (10^3/UL)	80	4.01	20.90	9.43	4.32
MPV (fl)	80	8.40	12.90	10.41	0.96
NLO	80	1.00	24.00	6.02	5.04
CRP (mg/L)	80	4.00	374.00	97.18	87.48
Amilaz (U/L)	80	5.10	924.00	273.39	214.93
Lipaz (U/L)	80	13.00	1594.00	268.50	305.41
Perıostin (ng/ml)	80	2.40	90.03	32.91	15.98

Üçüncü günde WBC düzeyi ortalama 9,43±4,32 10^3/UL, MPV düzeyi ortalama 10,41±0,96 fl, NLO düzeyi ortalama 6,02±5,04, CRP düzeyi ortalama 97,18±87,48 mg/L, Amilaz düzeyi ortalama 273,39±214,93 U/L, Lipaz düzeyi ortalama 268,50±305,41 U/L ve Periostin düzeyi ortalama 32,91±15,98 ng/ml idi (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Beşinci Günde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Ölçek ve Alt Ölçekler	n	Min.	Max.	Ort.	SS.
WBC (10^3/UL)	80	3.08	16.12	7.98	3.14
MPV (fl)	80	8.80	12.40	10.33	0.90
NLO	80	0.80	16.60	3.48	2.59
CRP (mg/L)	80	1.00	316.00	79.82	80.96
Amilaz (U/L)	80	15.00	294.00	111.78	63.52
Lipaz (U/L)	80	10.00	586.00	117.71	114.71
Perıostin (ng/ml)	80	1.10	83.59	22.22	14.87

Beşinci Günde WBC düzeyi ortalama 7,98±3,14 10^3/UL, MPV düzeyi ortalama 10,33±0,90 fl, NLO düzeyi ortalama 3,48±2,59, CRP düzeyi ortalama 79,82±80,96 mg/L, Amilaz düzeyi ortalama 111,78±63,52 U/L, Lipaz düzeyi ortalama 117,71±114,71 U/L ve Periostin düzeyi ortalama 22,22±14,87 ng/ml idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre Birinci Günde Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Atlanta Şiddet Düzeyi						Önemlilik
	Hafif			Orta			
	n	Ort.	SS.	n	Ort.	SS.	
WBC (10^3/UL)	60	10.08	3.77	20	12.78	3.97	t=-2.732, p=**0.008**
MPV (fl)	60	10.24	0.95	20	10.06	0.71	t=0.778, p=0.439
NLO	60	9.21	9.06	20	13.19	15.16	U=507.500, p=0.304
CRP (mg/L)	60	23.60	28.38	20	56.34	75.87	U=353.000, p=**0.006**
Amilaz (U/L)	60	1744.08	1280.11	20	2174.80	1177.34	t=-1.328, p=0.188
Lipaz (U/L)	60	3472.75	2566.13	20	3938.75	2755.55	U=525.500, p=0.408
Perıostin (ng/ml)	60	24.17	13.49	20	29.84	18.60	U=494.000, p=0.239

Atlanta Şiddet Düzeylerine göre birinci günde bakılan WBC ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların WBC ortalaması daha yüksekti. Birinci günde bakılan CRP ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların CRP ortalaması daha

yüksekti. Birinci günde bakılan MPV, NLO, Amilaz, Lipaz ve Periostin düzeyi ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre Üçüncü Günde Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Atlanta Şiddet Düzeyi						**Önemlilik**
	Hafif			**Orta**			
	n	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**	
WBC (10^3/UL)	60	8.28	3.36	20	12.90	5.05	t=-3.825, p=**0.000**
MPV (fl)	60	10.43	1.03	20	10.37	0.75	t=0.240, p=0.811
NLO	60	5.17	4.48	20	8.56	5.83	U=340.500, p=**0.004**
CRP (mg/L)	60	75.01	72.21	20	163.70	97.05	t=-4.349, p=**0.000**
Amilaz (U/L)	60	258.30	207.54	20	318.65	235.48	t=-1.089, p=0.280
Lipaz (U/L)	60	251.82	249.56	20	318.55	436.94	U=594.000, p=0.947
Perıostin (ng/ml)	60	33.01	15.88	20	32.60	16.71	U=579.000, p=0.816

Atlanta Şiddet Düzeylerine göre üçüncü günde bakılan WBC ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların WBC ortalaması daha yüksekti. Üçüncü günde bakılan NLO ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların NLO ortalaması daha yüksekti. Üçüncü günde bakılan CRP ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların CRP ortalaması daha yüksekti. Üçüncü günde bakılan MPV, Amilaz, Lipaz ve Periostin düzeyi ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Atlanta Şiddet Düzeylerine Göre Beşinci Günde Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Atlanta Şiddet Düzeyi						**Önemlilik**
	Hafif			**Orta**			
	n	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**	
WBC (10^3/UL)	60	7.08	2.46	20	10.68	3.47	t=-5.091, p=**0.000**
MPV (fl)	60	10.34	0.97	20	10.29	0.62	t=0.284, p=0.777
NLO	60	2.98	2.10	20	4.96	3.35	U=315.500, p=**0.002**
CRP (mg/L)	60	54.18	58.00	20	156.74	92.20	t=-4.676, p=**0.000**
Amilaz (U/L)	60	113.33	60.95	20	107.10	72.18	t=0.378, p=0.706
Lipaz (U/L)	60	128.20	126.00	20	86.23	63.35	U=493.000, p=0.234
Perıostin (ng/ml)	60	21.79	14.94	20	23.54	14.96	U=560.500, p=0.661

Atlanta Şiddet Düzeylerine göre beşinci günde bakılan WBC ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların WBC ortalaması daha yüksekti. Beşinci günde bakılan NLO ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların NLO ortalaması daha yüksekti. Beşinci günde bakılan CRP ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Orta şiddet düzeyinde olan hastaların CRP ortalaması daha yüksekti. Beşinci günde bakılan MPV, Amilaz, Lipaz ve Periostin düzeyi ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Beşinci Gün Periostin Düzeyine Göre beşinci Gün CRP Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Beşinci gün periostin düzeyi birinci günden yüksek olanlar			Beşinci gün periostin düzeyi birinci günden düşük olanlar			**Önemlilik**
	n	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**	
CRP (beşinci gün)	32	59.18	54.77	48	93.57	92.49	t=-2.085, p=**0.040**

Beşinci gün periostin düzeyine göre beşinci gün CRP Ortalamaları karşılaştırıldığında, beşinci gün periostin düzeyi birinci günden yüksek olanların CRP ortalamaları anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Faklı Zamanlarda Hastaların Laboratuvar Bulgularının Grup İçi Karşılaştırılması

	1.Gün			3.Gün			5.Gün			
	n	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**	
WBC (10^3/UL)	80	10.75	3.98	80	9.43	4.32	80	7.98	3.14	F=27.862, p=**0.000**
MPV (fl)	80	10.20	0.89	80	10.41	0.96	80	10.33	0.90	F=9.409, p=**0.000**
NLO	80	10.21	10.94	80	6.02	5.04	80	3.48	2.59	x^2_F=65.003, p=**0.000**
CRP (mg/L)	80	31.79	46.79	80	97.18	87.48	80	79.82	80.96	x^2_F=56.219, p=**0.000**
Amilaz (U/L)	80	1851.76	1261.91	80	273.39	214.93	80	111.78	63.52	F=150.831, p=**0.000**
Lipaz (U/L)	80	3589.25	2604.87	80	268.50	305.41	80	117.71	114.71	x^2_F=131.969, p=**0.000**
Periostin (ng/ml)	80	25.59	15.01	80	32.91	15.98	80	22.22	14.87	x^2_F=44.725, p=**0.000**

Üç farklı zamanda ölçülen **WBC** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); her üç ölçüm ortalamasının birbirinden farklı olduğu belirlendi. Bu durumda 1. Ölçüm puan ortalaması 2. Ölçümden, 2. Ölçüm puan ortalaması da 3. Ölçümden yüksekti. Kısaca; 1.Ölçüm> 2.Ölçüm> 3.Ölçüm (Tablo 4.11).

Üç farklı zamanda ölçülen **MPV** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); 1. Ölçüm puan ortalamasının 2 ve 3. Ölçümden düşük olduğu belirlendi. Kısaca;1.Ölçüm <2.Ölçüm = 3.Ölçüm (Tablo 4.11).

Üç farklı zamanda ölçülen **NLO** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); her üç ölçüm ortalamasının birbirinden farklı olduğu belirlendi. Bu durumda 1. Ölçüm

puan ortalaması 2. Ölçümden, 2. Ölçüm puan ortalaması da 3. Ölçümden yüksekti. Kısaca; 1.Ölçüm> 2.Ölçüm> 3.Ölçüm (Tablo 4.11).

Üç farklı zamanda ölçülen **CRP** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); her üç ölçüm ortalamasının birbirinden farklı olduğu belirlendi. Bu durumda 1. Ölçüm puan ortalaması 2 ve 3. Ölçümden düşüktü. Üçüncü ölçüm ortalaması da 2. Ölçümden düşüktü. Kısaca; 1.Ölçüm<3. Ölçüm<2.Ölçüm (Tablo 4.11).

Üç farklı zamanda ölçülen **Amilaz** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); her üç ölçüm ortalamasının birbirinden farklı olduğu belirlendi. Bu durumda 1. Ölçüm puan ortalaması 2. Ölçümden, 2. Ölçüm puan ortalaması da 3. Ölçümden yüksekti. Kısaca; 1.Ölçüm> 2.Ölçüm> 3.Ölçüm (Tablo 4.11).

Üç farklı zamanda ölçülen **Lipaz** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); her üç ölçüm ortalamasının birbirinden farklı olduğu belirlendi. Bu durumda 1. Ölçüm puan ortalaması 2. Ölçümden, 2. Ölçüm puan ortalaması da 3. Ölçümden yüksekti. Kısaca; 1.Ölçüm> 2.Ölçüm> 3.Ölçüm (Tablo 4.11).

Üç farklı zamanda ölçülen **Periostin** ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Farkın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ileri analizde (LSD); her üç ölçüm ortalamasının birbirinden farklı olduğu belirlendi. Bu durumda 3. Ölçüm puan ortalaması 1 ve 2. Ölçümden düşüktü. İkinci ölçüm ortalaması da 1. Ölçümden yüksekti. Kısaca; 2.Ölçüm>1. Ölçüm>3.Ölçüm (Tablo 4.11).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma iç hastalıkları ve gastroenteroloji kliniğinde akut pankreatit tanısı ile takip edilen hastaların yatışının birinci, üçüncü ve beşinci gününde alınan kanlarda; lökosit (WBC), nötrofil lenfosit oranı (NLO), C-reaktif protein (CRP), ortalama platelet hacmi (MPV), amilaz, lipaz değerleri ve serum periostin düzeyi ölçülerek akut pankreatitin şiddetini öngörmede önemini ve Revize Atlanta Skoruna göre hafif ve orta şiddetli akut pankreatit grupları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Yaşamın her döneminde görülebilen akut pankreatit, 30-60 yaş arasında daha sık görülebilmektedir (86). Çalışmamıza 80 akut pankreatitli hasta dahil edilmiş olup çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 58,95±13,83 olduğu saptandı.

Literatürde cinsiyetler arası pankreatit sıklığına dair farklı çalışmalar mevcuttur. 2015 yılında Nesvaderani ve arkadaşlarının 932 akut pankreatit tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların 470'i kadın (%50,4), 462'i erkek (%49,6) olduğu bildirilmiştir (25). Frey ve arkadaşları, Kaliforniya'da 1992-2000 yılları arasında akut pankreatit tanılı hastaların alındığı bir çalışmada pankreatitin kadınlarda görülme sıklığını %53,9, erkeklerde ise %46,1 olduğunu saptamışlardır (87). Öte yandan ülkemizde Ünal ve Barlas'ın 2017-2018 yılları arasında, akut pankreatit tanılı 96 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların 55'i kadın (%57,3), 41'i erkek (%42,7) olduğu bildirilmiştir (88). Çalışmamızda Ünal ve Barlas'ın çalışmasına benzer şekilde hastaların 47'si kadın (%58,8) ve 33'ü erkek (%41,3) şeklinde görülerek kadın hasta sayısı oranı erkek hasta sayısı oranından yüsek saptandı.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların klinik bulguları incelendiğinde %100'ünde karın ağrısı, %66,3'ünde bulantı, %62,5'inde kusma, %2,5'inde ateş olduğu saptandı. Ertaş ve ark.'nın 254 akut pankreatit tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada %96,9'unda karın ağrısı, %59,2'sinde bulantı ve kusma, %7,1'inde iştahsızlık, %3,9'unda dispeptik şikayetler, %2,8'inde ateş, %2,4'ünde baş dönmesi, %1,5'inde ishal, %1,5'inde kabızlık, %1,2'sinde nefes darlığı, %0,8'inde kilo kaybı, %0,8'inde terleme, %0,8'inde üşüme-titreme

ve %0,4'ünde kaşıntı olarak saptanmıştır (89). Çalışmamız literatürdeki bulgularla benzerlik gösterdiği görüldü.

Akut pankreatitin tanısı, şiddeti, komplikasyonların gösterilmesi ve prognozunu öngörmede görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kontrastlı batın BT, akut pankreatit tanısı ve olguların değerlendirilmesinde altın standarttır (90). Tamer ve arkadaşlarının 2009-2010 yıllarında akut pankreatit tanısı ile takip edilen 84 hastanın hepsine USG, 52 tanesine BT, 49 tanesine MRG görüntülemesi yapılmıştır. BT olguların %81'inde tanısal bulunmuştur (91). Çalışmamızda akut pankreatitli hastaların %83,8'inde BT, %10'unda USG ve %6,3'ünde MRG görüntüleme yöntemleri kullanıldı.

Di-Magno ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında akut pankreatitin etiyolojisinde alkol (%3-66), safra taşları (%10,8-56) ve idiyopatik nedenlerin (%8-44) sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ertaş ve arkadaşlarının 254 akut pankreatit tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada idiyopatik nedenler daha sık (%59,8) görülmüştür (89). Bizim çalışmamızda etiyolojik etkenlere bakıldığında ise hastaların %53,8'inde akut pankreatit tablosunu açıklayabilecek herhangi bir neden saptanmaz iken, %37,5'inde safra taşı, %3,8'inde iyatrojenik, %2,5'inde hipertrigliseridemi ve %2,5'inde ilaç olarak saptandı. Çalışma popülasyonumuzda idiyopatik pankreatit ön plana çıkmaktadır. Etyolojik nedenin saptanması açısından özellikle tanı konulamayan grupta genetik testler yapılabilmektedir. Akut pankreatit tanılı hastalarımızın takip ve tedavisinde ihtiyaç duyulmadığından genetik testler yapılmadı. Çalışmamızda alkolün etiyolojik neden olarak görülmemesinin nedeni araştırma evreninin kültürel yapısına bağlı olarak alkol tüketiminin az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Akut pankreatit riski serum trigliserid düzeyi 1000 mg/dl üzerinde olan hastalarda artmakta olup hipertrigliseridemiye bağlı vakalar tüm akut pankreatit vakalarının %1-14 'ünü oluşturmaktadır (44,92). Yapılan çalışmalarda ilaç ilişkili akut pankreatit sıklığı %5'in altında saptanmıştır (93). Çalışmamızda hipertrigliseridemi ve ilaç ilişkili akut pankreatit olgularının sıklığı literatür bilgilerine paralel olarak %2,5 olduğu görüldü.

ERCP tanı ve tedavi amacıyla yapılmakta olup kullanımındaki artışla ilişkili artan sayılarda iyatrojenik (post-ERCP) pankreatit saptanmaktadır. Nesvaderani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada post-ERCP pankreatit %3,8 olarak saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda ise iyatrojenik (post-ERCP) pankreatit oranı %3,8 olarak bulundu. Hastanemizin referans gösterilen ve karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkez olmasına rağmen bu oran literatürle benzer saptandı.

Frey ve arkadaşları, Kaliforniya'da 1992-2000 yılları arasında 84713 hasta ile yaptığı bir retrospektif çalışmada malignite, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, obezite, nörolojik hastalığı olanlarda mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (87). Çalışmamızda hastaların komorbidite oranları incelendiğinde; hipertansiyon %37,5, koroner arter hastalığı %17,5, diyabet %16,3, kronik renal yetmezlik %2,5, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %1,3, ve konjestif kalp yetmezliği %1,3 oranında saptandı. Çalışmamız süresi boyunca mortalite gözlenmedi. Bu durum gastroenteroloji kliniğine şiddetli akut pankreatitli hastaların başvurmamasına, mevcut hastaların tanı ve tedavi sürecinde iyi yönetilmesine, komplikasyonların daha erken anlaşılmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Hilal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pankreatitin prognozunu obezitenin olumsuz anlamda etkilediği gösterilmiştir. Vücuttaki yağ dağılımının Komplikasyon gelişme ihtimalini artırdığı vurgulanmıştır (94). Coşkun ve arkadaşlarının toplamda 184 akut pankreatit tanılı hastalar ile yaptıkları bir çalışmada vücut kitle indeksi 20-25 kg/m² olan olgu sayısı 66 (%35,9), 26-30 kg/m² olan olgu sayısı 89 (%48,4), 31 kg/m2 ve üzerinde olan olgu sayısı 29 (%15,8) şeklinde saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda ortalama vücut kitle indeksi 27,97±4,59 şeklinde saptandı.

1997 yılında yapılan bir çalışmada akut pankreatitli hastaların hastanede yatış süresi ortalama 6,4 gün olarak hesaplanmıştır (96). Tamer ve arkadaşlarının ülkemizde 2009-2010 yılları arasında 84 akut pankreatit tanılı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastane yatış süresi 6±3 gün olarak bulunmuştur (91). Çalışmamızda ortalama yatış süresi 5,63±2,81 gün olarak gözlenmiş olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Atlanta kriterleri 1992 yılında yayınlanarak akut pankreatit sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmış olup 2012 yılında revize edilmiştir. Revize Atlanta Kriterine göre Akut pankreatit hafit, orta ve şiddetli olacak şekilde 3'e ayrılmıştır (43). Pongprasobchai ve arkadaşları Revize Atlanta Kriterlerini kullanarak 250 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada akut pankreatitin şiddeti, tedavisi ve sonlanımını araştırmışlardır. Çalışmadaki hastaların %72' si hafif, %16 sı orta şiddette, %12'si ise şiddetli akut pankreatit olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama hastanede kalış süreleri hafif akut pankreatit için 6 gün, orta şiddette akut pankreatit için 9 gün ve şiddetli akut pankreatit için 13 gün olarak hesaplanmıştır (97). Parniczky ve arkadaşlarının prospektif ve ulusal çok merkezli çalışmalarında, akut pankreatit tanısı almış toplam 600 erişkin hastada, akut pankreatit tanısı ile sınıflandırıldığında %61,2'si hafif, %30'u orta şiddetli, %8,8'inin şiddetli olduğu görülmüştür (98). Kibar ve arkadaşları 59 hastanın katıldığı çalışmada Revize Atlanta skorlaması kullanarak 37'si hafif pankreatit, 22'si orta veya şiddetli akut pankreatit olacak şekilde gruplamışlardır (99). Çalışmamıza katılan 80 akut pankreatitli hastanın Revize Atlanta Kriterine göre 60 hasta hafif, 20 hasta orta şiddetli akut pankreatit olarak sınıflandırıldı. Hafif şiddetli bireylerde ortalama yatış süresi 5,13±1,87 gün, orta şiddetli bireylerde 7,10±4,36 gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Orta şiddetli bireylerde yatış süresi daha uzun olarak saptandı. Çalışmamız süresi boyunca şiddetli akut pankreatitli hasta gözlenmemiş olup çalışmaya dahil edilemedi. Bu durumun muhtemel sebebi akut pankreatitin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, komplikasyonların daha erken anlaşılması ve bu komplikasyonların yönetiminin iyileştirilmesi ile birlikte sağlık hizmeti maliyetinin azaltılması ihtiyacına yönelik farkındalığın artmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Serum WBC seviyesi, akut pankreatit gibi çeşitli inflamatuar reaksiyonlara bir yanıt olarak yükselmektedir. Yapılan birçok çalışma, bunu akut pankreatit şiddetini öngörme için bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmektedir. Popa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiperglisemi ve yüksek WBC değerleri ile Akut pankreatitli hastalarda mortalite arasında pozitif korelasyon saptandığı belirtilmiştir (100). Buna karşılık, Farkas ve arkadaşları; WBC'nin başvuru sırasında ve semptomların başlangıcından sonraki 24 saat içinde akut pankreatit şiddeti ve mortalitesini tahmin

edemediğini doğruladılar (101). Bizim çalışmamızda hafif ve orta şiddetli olarak sınıflandırılan gruplarda birinci gün, üçüncü gün ve beşinci günde bakılan WBC ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı. Orta şiddetli akut pankreatitli hastaların WBC ortalaması daha yüksek saptandı. Yapılan birçok çalışmanın da desteklediği gibi WBC'nin akut pankreatitin ciddiyetinin belirlenmesinde erken öngörücü bir belirteç olabileceğini ve klinik uygulamada kolayca erişilebilir olduğu görüldü.

Birçok araştırmacıya göre nötrofillerle ve lenfositlerle karşılaştırıldığında nötrofil lenfosit oranının (NLO) akut pankreatit şiddetini belirlemede daha sensitif olduğunu yansıtmaktadır (102,103). Yao ve arkadaşlarının yaptığı 96 hastalık bir çalışmada şiddetli pankreatit grubunda NLO ve WBC düzeyinin orta şiddetli pankreatit grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (104). Çalışmamızda birinci gün bakılan orta şiddetli akut pankreatitli hastalarda NLO ortalaması yüksek olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı olmadığı; üçüncü gün ve beşinci gün bakılan hafif ve orta şiddetli olarak sınıflandırılan gruplarda NLO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olup orta şiddetli akut pankreatitli hastaların NLO ortalaması daha yüksek saptandı. Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması birinci gün bakılan NLO ortalamasının istatiksel olarak anlamlı olmasını engellediği öngörülmektedir.

CRP, proinflamatuvar ve antienflamatuvar aktivitesi olan pozitif akut faz reaktanıdır. Monositlerden inflamatuvar sitokinler, doku faktörü ve IL-6 salınımına neden olarak proinflamatuvar etki gösterir (105). CRP, inflamatuvar, enfektif, metabolik ve onkolojik hastalıklar gibi birçok durumda artış gösterebilmektedir. Schütte ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada CRP'nin ilk 24 saatte akut pankreatit şiddetini belirlemede başarılı olduğu gösterilmiştir (106). Yapılan bir başka çalışmada ise enfekte pankreatik nekroz gelişimini öngörmede CRP ve WBC değerlerinin önemli olduğu saptanmıştır (107). Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli olarak sınıflandırılan gruplarda birinci gün, üçüncü gün ve beşinci günde bakılan CRP ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı. Orta şiddetli akut pankreatitli hastaların CRP ortalaması daha yüksek saptanarak literatür ile benzerlik göstermiştir. Aynı zamanda CRP düzeyinin üçüncü günde yükselip beşinci günde düşmeye başlamasının şiddetli pankreatite ilerlemediğini öngörebilir. Bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akbal ve arkadaşlarının akut pankreatit tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada başvuru ve remisyon MPV değerleri arasında farklılık olmadığı, kontrol grubuna kıyasla MPV değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (108). Kefeli ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışmasında 140 akut pankreatit hastası ve 70 akut pankreatit hastası olmayan kontrol grubunda MPV seviyeleri değerlendirilmiştir. Retrospektif çalışmada akut pankreatit hastalarında başvuru ve remisyon MPV değerlerinin benzer olduğu bildirilmiştir. MPV seviyelerinin akut pankreatit şiddetiyle ilişkisi değerlendirilmemiştir (109). Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli olarak sınıflandırılan gruplarda birinci gün, üçüncü gün ve beşinci günde bakılan MPV düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmış olup literatürde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermiştir.

Vissery ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda serum amilaz ve lipaz değerlerinin mortalite üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli olarak sınıflandırılan gruplarda birinci gün, üçüncü gün ve beşinci günde bakılan amilaz ve lipaz düzeyleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, tanı kriteri olarak kullanılmasına rağmen şiddetini öngörmede belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığı saptandı.

Periostin, 13. Kromozom üzerinde yer alan POSTN geni tarafından kodlanan, 90 kilodalton ağırlığında ekstraselüler matriks proteinidir (76). Periostin, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, kemik ve diş yapımı, kas ve vasküler hasar sonrası tamir, kalp gelişiminde görev almakla beraber akut miyokard enfarktüsünden sonra dokuların iyileşmesi üzerinde düzenleyici fonksiyonları gösterilmiştir (11).

Woodruff ve ark. tarafından, T helper 2'ye bağlı inflamasyonda periostinin ilk defa biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulayan çalışma yayınlanmıştır (78). Aynı zamanda periostinin kronik inflamasyonu; fibroblastlardan salgılandığında, fibrozis sürecini destekleyerek ve bağ dokusunun mekanik özelliklerini değiştirerek kollajen depolanmasını regüle edebileceği de gösterilmiştir (12). Akut pankreatit maliyeti, mortalite ve morbidite riski göz önüne alındığında hastaların prognozunun önceden tahmin edilebilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında son derece önem arz etmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda serum periostin düzeyinin akut

pankreatitli hastalarda şiddeti öngörmede faydalı olup olamayacağını araştırdık. Çalışmamızın bir diğer amacı da akut pankreatitli hastalarda şiddet skorlamalarıyla serum periostin düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunup bulunmadığını tespit etmekti. Literatür incelendiğinde insanda akut pankreatit ile yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Fakat akut pankreatit ve serum periostin düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli olarak sınıflandırılan gruplarda birinci gün, üçüncü gün ve beşinci günde bakılan serum periostin düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Yapılan çalışmada pediatrik crohn hastalığında serum periostin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında ters yönlü bir ilişki saptandığı; enflamasyon gerilerken periostin düzeyinin yüksekliğinin devam etmesi, periostinin enflamasyondan ziyade onarımda daha etkin rol aldığı belirtilmiştir (111). Çalışmamızda takiplerde bakılan beşinci gün periostin düzeyi, birinci günden yüksek olan akut pankreatitli hastaların aynı gün kanda bakılan diğer paremetreler ile karşılaştırıldığında CRP düzeyi ortalaması düşük bulundu. Periostinin beşinci günde yüksek seyretmesi periostinin onarımda etkin olabileceğini düşündürmektedir. Periostinin beşinci gün ve sonrasında yüksek seyretmesinin akut pankreatitin iyileşme sürecine girdiğini öngördüğü ile ilgili olarak çok sayıda vaka içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şiddeti belirlemede kullanılan skorlama sistemleri ve laboratuvar parametreleri ile serum periostin düzeyi arasında ilişkinin saptanamamış olması nedeniyle serum periostin düzeyinin akut pankreatit şiddetini belirlemede mevcut bulgulara göre kullanılamayacağı çalışmamızda saptandı. Çalışmamızda serum periostin düzeyi ile akut pankreatit şiddeti arasında ilişki saptanmamasının muhtemel sebepleri çalışmamızdaki akut pankreatitli hasta sayısının yeterli olmaması ve şiddetli pankreatit vakalarının olmaması olabilir. Bu nedenle daha yüksek hasta sayısı ve özellikle şiddetli akut pankreatit hasta grubunu içeren çalışmalar yapılarak serum periostin düzeyinin akut pankreatit şiddetini belirlenmesindeki yeri daha kesin olarak ortaya konulabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada akut pankreatit şidetini öngörmek amacıyla bakılan WBC, NLO, CRP, MPV, amilaz, lipaz değerleri ve serum periostin düzeyleri ile akut pankreatit şiddet skorlaması arasındaki ilişki incelenmiş olup orta şiddetli akut pankreatit hastalarında WBC, NLO ve CRP değerleri yüksekti. Araştırmaya katılan akut pankreatitli hastalardan alınan numunelerde, MPV değeri, tanı amaçlı kullanılan amilaz ve lipaz değerleri, akut pankreatit şiddet skorlaması ile arasında ilişki saptanmadı. Akut pankreatitli hastalarda bakılan serum periostin düzeyi literatürde yapılmış ilk çalışma konumunda olup akut pankreatitin şiddet skorlaması ile arasında ilişki yoktu. Ancak beşinci günde CRP değeri düşerken serum periostin düzeyi yüksek kalıyorsa iyileşmenin olabileceği öngörülebilir.

Akut pankretitli hastalarda periostin düzeyinin akut pankreatit şiddetini öngörme, Revize Atlanta şiddet skorlaması ile arasındaki ilişki ve beşinci günde CRP düzeyi düşerken periostin düzeyinin yükselmesi iyileşmeyi öngördürebileceğinin belirlenebilmesi için, yapılacak olan benzer çalışmaların özellikle şiddetli pankretit hasta grupları içeren daha büyük örneklem ile çalışılması önerilir.

KAYNAKÇA

1. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(12): 1098-103.
2. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. Gastroenterology 2011; 141(4): 1254-63.
3. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. Frontline Gastroenterol 2019; 10(3): 292-99.
4. Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated Acute Pancreatitis: Evidenced-Based Management Decisions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2018; 28(4): 425-38.
5. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet 2015; 386(9988): 85-96.
6. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson Criteria. National Library Of Medicine; (Internet). (Erişim Tarihi: 06 Temmuz 2022). Web sayfası: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482345/
7. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13(4): 1-15.
8. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Arch Surg 1993; 128(5): 586-90.
9. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Pol Arch Med Wewn 2013; 123(3): 118-24.
10. Jia Y, Zhong F, Jiang S, et al. Periostin in chronic liver diseases: Current research and future perspectives. Life Sci 2019; 226: 91-97.
11. Norris RA, Damon B, Mironov V, et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues. J Cell Biochem 2007; 101(3): 695-711.
12. Huang Y, Liu W, Xiao H, et al. Matricellular protein periostin contributes to hepatic inflammation and fibrosis. Am J Pathol 2015; 185(3): 786-97.

13. Mael-Ainin M, Abed A, Conway SJ, et al. Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis. J Am Soc Nephrol 2014; 25(8): 1724-36.
14. Fisher EW, Andersen DK, Windsor AJ, Saluja AK, Brunicardi FC. Schwart'z Principles of Surgery. In: Pancreas 10th ed. USA; 2015. p1341-43.
15. Putz R, Pabst R. Sobotta atlas of human anatomy. In: Abdominal Viscera 14th ed. 2006. p152.
16. Kulenović A, Sarac-Hadzihalilović A. Blood vessels distribution in body and tail of pancreas- a comparative study of age related variation. Bosn J Basic Med Sci 2010; 10(2): 89-93
17. Fisher EW, Andersen DK, Windsor AJ, Saluja AK, Brunicardi FC. Schwart'z Principles of Surgery. In: Pancreas 10th ed. USA; 2015. p1344-46.
18. Snell R. Clinical Anatomy. In: The Abdominal Cavity 9th ed. 2016. p202–203.
19. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İçinde: Pankreatitler. 2. Baskı İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. p1183-92.
20. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö. Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: imaging by magnetic resonance cholangiopancreaticography and multidetector computed tomography. Korean J Radiol 2013; 14(6): 905-13.
21. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. Am Fam Physician 2007; 75(10): 1513-20.
22. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16(3): 175-84.
23. Fan J, Ding L, Lu Y, et al. Epidemiology and Etiology of Acute Pancreatitis in Urban and Suburban Areas in Shanghai: A Retrospective Study. Gastroenterol Res Pract 2018; 2018.
24. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. World J Clin Cases 2019; 7(9): 1006-20.
25. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, et al. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. Int J Surg 2015; 23: 68-74.

26. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. World J Gastroenterol 2008; 14(5): 675-84.
27. Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2017; 16(2): 155-9.
28. Cruz-Santamaría DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J Gastrointest Pathophysiol 2012; 3(3): 60-70.
29. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280(5): 974-8.
30. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. F1000Res 2018; 7: 607.
31. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. Gastroenterology 2010; 139(6): 1942-51.
32. Völzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. Digestion 2005; 71(2): 97-105.
33. Göral V. Acute pancreatitis. Clinic, Following Up and Treatment. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2(15): 35-41.
34. Gorelick FS. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. Pancreas 2003; 27(4): 305-10.
35. Xin L, He YX, Zhu XF, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(6): 642-8.
36. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. Visc Med 2019; 35(2): 73-81.
37. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Varanese M, et al. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. Clin J Gastroenterol 2019; 12(6): 511-24.

38. Restrepo R, Hagerott HE, Kulkarni S, et al. Acute Pancreatitis in Pediatric Patients: Demographics, Etiology, and Diagnostic Imaging. Am J Roentgenol 2016; 206(3): 632-44.
39. Kanth VR, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5(4): 427-37.
40. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. Ann Surg 1978; 188(2): 197-201.
41. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet 2003; 361(9367): 1447-55.
42. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. N Engl J Med 2005; 353(13): 1386.
43. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62(1): 102-11.
44. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90(12): 2134-9.
45. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2002; 97(6) :1309-18.
46. Kimmel PL, Tenner S, Habwe VQ, et al. Trypsinogen and other pancreatic enzymes in patients with renal disease: a comparison of high-efficiency hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pancreas 1995; 10(4): 325-30.
47. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. Ann Acad Med Singap 1999; 28(1): 141-6.
48. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. Am J Gastroenterol 1999; 94(2): 463-9.
49. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 15-39.
50. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. J Clin Pathol 2006; 59(4): 340-4.

51. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. Int J Pancreatol 1999; 25(3): 195-210.
52. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. Radiology 1994; 193(2): 297-306.
53. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990; 174(2): 331-6.
54. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, et al. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. Radiology 1985; 156(3): 767-72.
55. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, et al. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. Radiology 1999; 211(3): 727-35.
56. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. Gastrointest Endosc 2002; 55(1): 17-22.
57. Kim E, Telford JJ. Endoscopic ultrasound advances, part 1: diagnosis. Can J Gastroenterol 2009; 23(9): 594-601.
58. Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, et al. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2009; 69(2): 244-52.
59. Nichols MT, Russ PD, Chen YK. Pancreatic imaging: current and emerging technologies. Pancreas 2006; 33(3): 211-20.
60. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13(1): 56-60.
61. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013; 144(6): 1252-61.
62. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology 2012; 143(5): 1179-87.
63. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. Radiology 2012; 262(3): 751-64.

64. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23(10): 1638-52.
65. Easler J, Muddana V, Furlan A, et al. 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): 854-62.
66. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. Lancet 2000; 355(9219): 1955-60.
67. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. Surg Clin North Am 1999; 79(4): 783-800.
68. McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 219: 32-6.
69. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113(3): 899-903.
70. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. Gastroenterologist 1993; 1(2): 115-28.
71. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(8): 710-7.
72. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(5): 410-6.
73. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. Cochrane Database Syst Rev 2013; (7).
74. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery-A randomized clinical study. Clin Nutr 2007; 26(6): 758–63.
75. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: Results of an open randomized multicenter trial. Pancreas 2010; 39(7): 1088–92.

76. Gadermaier E, Tesarz M, Suciu AA, et al. Characterization of a sandwich ELISA for the quantification of all human periostin isoforms. J Clin Lab Anal 2018; 32(2).
77. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka-i. K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: Cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. Biochem J 1993; 294(1): 271–8.
78. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(40): 15858–63.
79. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, et al. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in c-Fos-overexpressing bone lesions. Hum Pathol 2009; 40(2): 226–37.
80. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. Curr Opin Pulm Med 2014; 20(1): 60–5.
81. Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(3): 647-54.
82. Contié S, Voorzanger-Rousselot N, Litvin J, et al. Increased expression and serum levels of the stromal cell-secreted protein periostin in breast cancer bone metastases. Int J Cancer 2011; 128(2): 352–60.
83. Moniuszko T, Wincewicz A, Koda M, et al. Role of periostin in esophageal, gastric and colon cancer. Oncol Lett 2016; 12(2): 783-7.
84. Kim SJ, Kim SY, Kwon CH, Kim YK. Differential effect of FGF and PDGF on cell proliferation and migration in osteoblastic cells. Growth Factors 2007; 25(2): 77-86.
85. Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler için Veri Analizi El Kitabı. 20. Baskı Ankara: Pegem Akademi Yayınları 2014; p39-177.
86. Sharma S, Weissman S, Aburayyan K, et al. Sex differences in outcomes of acute pancreatitis: Findings from a nationwide analysis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021; 28(3): 280-6.

87. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. J Gastrointest Surg 2007; 11(6): 733-42
88. Ünal Y, Barlas AM. Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2019; 25(2): 177-82.
89. Ertaş H, Duran C, Keskin M, Güney İ. Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi. Aegean J Med Sci 2018; 3: 97–102.
90. Sargent S. Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis. Br J Nurs 2006; 15(18): 999–1005.
91. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, et al. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. Sakarya Tıp Derg 2011; 1(1): 17-21.
92. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2015; 110(10): 1497-503.
93. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. Drug Saf 1996; 14(6): 406-23.
94. Hilal MA, Armstrong T. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. Obes Surg 2008; 18(3): 326-8.
95. Coşkun BN, Tandoğan G, Eroğlu A, et al. Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Etyolojik ve Prognostik Faktörlerinin Retrospektif İncelenmesi. Uludağ Tıp Derg 2012; 38(2): 67–73.
96. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. Gastroenterology 2015; 149(7): 1731-41.
97. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. Gastroenterol Res Pract 2017; 2017.
98. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. PLoS One 2016; 11(10).
99. Kibar YI, Albayrak F, Arabul M, et al. Resistin: New serum marker for predicting severity of acute pancreatitis. J Int Med Res 2016; 44(2): 328-37.

100. Popa CC, Badiu DC, Rusu OC, et al. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis. J Med Life 2016; 9(4): 413-18.
101. Farkas N, Hanák L, Mikó A, et al. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis. Front Physiol 2019; 10: 1092.
102. Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. J Cell Mol Med 2015; 19(11): 2513-20.
103. Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. World J Surg 2008; 32(8): 1757-62.
104. Yao J, Lv G. Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study. BMJ Open 2014; 4(8).
105. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Cytokine 1992; 4(5): 361–8.
106. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22(1): 75-90.
107. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2007; 42(10): 1256–64.
108. Akbal E, Demirci S, Koçak E, et al. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. Blood Coagul Fibrinolysis 2013; 24(3): 243-6.
109. Kefeli A, Basyigit S, Yeniova AÖ, et al. Platelet Number and Indexes during Acute Pancreatitis. Euroasian J Hepatogastroenterol 2014; 4(2): 67-69.
110. Sutton PA, Humes DJ, Purcell G, et al. The role of routine assays of serum amylase and lipase for the diagnosis of acute abdominal pain. Ann R Coll Surg Engl 2009; 91(5): 381–4.
111. Coelho T, Sonnenberg-Riethmacher E, Gao Y, et al. Expression profile of the matricellular protein periostin in paediatric inflammatory bowel disease. Sci Rep 2021: 18; 11(1): 6194.