T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARIN UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARI

Dr. Emrullah Burak TOK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PANKREATİT TANILI HASTALARIN UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARI

Dr. Emrullah Burak TOK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen, akademik çalışma yapmaya teşvik eden ve bilgi ve birikimini cömertçe paylaşan, tezin her aşamasında yol göstericiliğini hissettiğim sayın hocam Doç. Dr. Elmas Biberci Keskin'e,

İç hastalıkları uzmanlık sürecimde her daim desteklerini hissettiğim, bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren her biri alanında değerli sayın hocalarım Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal, Prof. Dr. Hüseyin Alkım, Prof. Dr. Canan Alkım, Prof. Dr. Yüksel Altuntaş, Prof. Dr. Taner Baştürk, Doç. Dr. Masum Canat, Doç. Dr. Tamer Sakacı, Doç. Dr. İlker Şen, Dr. Öğretim Görevlisi Aslıhan Çalım, Uzm. Dr. Çiğdem Ersoy, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz Gürler, Uzm. Dr. Emine Göksoy, Uzm. Dr. Fatih Borlu' ya

Eğitim sürecinde birlikte çalıştığımız ve bu süreci daha verimli ve güzel geçirmemize katkıda bulunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Her türlü desteğini esirgemeyen, bu zorlu süreci birlikte atlattığımız ve sevgisini hep hissettiğim canım eşim Dr. Sedanur Coşkun Tok' a,

Benim bu günlere gelmemde büyük emek ve gayret sarf eden her zaman yanımda hissettiğim annem Fatma Tok ve babam Prof. Dr. Hidayet Tok'a,

Son olarak kendisi ile bu süreçte tanıştığımız, motivasyon kaynağım olan her kalp atımını duyduğumda sonsuz mutluluk hissettiğim, dört gözle kavuşmayı beklediğim canım kızıma,

Sonsuz sevgi ve saygıyla teşekkür ederim.

Dr. Emrullah Burak Tok

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İ
İÇİNDEKİLER ..... İİ
KISALTMALAR ..... İV
TABLO LİSTESİ ..... Vİ
ŞEKİL LİSTESİ ..... Vİİİ
ÖZET ..... İX
ABSTRACT ..... Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ 3
2.1.1. Pankreas Bezi Embriyolojisi 3
2.1.2. Pankreas Bezi Anatomisi 5
2.1.2. Pankreas Bezi Fizyolojisi 7
2.2. AKUT PANKREATİT 9
2.2.1. Akut Pankreatit Tanımı 9
2.2.2. Akut Pankreatit Epidemiyolojisi 10
2.2.3. Akut Pankreatit Etyolojisi 11
2.2.3.1. Safra Taşları: 11
2.2.3.2. Alkol Tüketimi: 13
2.2.3.3. Hipertrigliseridemi: 13
2.2.3.4. Hiperkalsemi: 14
2.2.3.4. ERCP sonrası pankreatit: 14
2.2.3.5. İlaçlar: 15
2.2.3.6. Otoimmün ve genetik nedenler: 16
2.2.3.6. İdiyopatik: 16

2.2.4. Akut Pankreatit Tanı Kriterleri 17
2.2.5. Semptom ve Bulgular 17
2.2.6. Biyokimyasal Testler 18
2.2.6. Radyolojik Görüntülemeler 19
2.2.6. Akut Pankreatit Şiddet Skorlama Sistemleri 22
2.2.7. Akut Pankreatit Komplikasyonları 25
2.2.7.1. Lokal Komplikasyonlar: 25
2.2.7.2. Sistemik Komplikasyonlar: 27
2.2.7.3. Geç Komplikasyonlar: 27
2.2.7. Akut Pankreatit Tedavisi 28
3. MATERYAL VE METOT 30
3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ 30
3.2. ETİK KURUL ONAYI 30
3.3. ÇALIŞMANIN GENEL NİTELİKLERİ 30
3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 60
7. KAYNAKÇA 61

KISALTMALAR

ACH : Asetilkolin

AIP : Otoimmün Pankreatit

ALT : Alanin Aminotransferaz

ANC : Akut Nekrotik Koleksiyon

AP : Akut Panktreatit

APFC : Akut Peripankreatik Sıvı Toplanması

AST : Aspartat Aminotransferaz

BİSAP : Bedside İndex of Severity in Acute Pancreatitis

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CCK : Kolesistokinin

CFTR : Kistik Fibroz Trnasmembran İletkenlik Regülatörü

CI : Güven Aralığı

CRP : C-reaktif protein

CTRC : Kalsiyum Duyarlı Tripsin Düzenleyici Protein

DM : Diyabetes Mellitus

EPI : Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

HT : Hipertansiyon

HTG-AP : Hipertrigliseridemi nedenli Akut Pankreatit

İAP : İdyopatik Akut Pankreatit

MPD : Ana Pankreas Kanalı

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPV : Negatif Prediktif Değer

PEP : Post ERCP Pankreatit

PPV : Pozitif Prediktif Değer

PRSS1 : Serin Proteaz 1

SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SMA : Süperior Mezenter Arter

SPINK1 : Serin Proteaz İnhibitörü Kazal Tipi 1

ULN : Normalin Üst Sınırı

USG : Ultrasonografik Görüntüleme

VARD : Video Yardımlı Retroperitoneal Debridman

WON : Duvar Çevrili Nekroz

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Akut pankreatitte kullanılan görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması....22

Tablo 2.2: Revize Ranson Kriterleri.....24

Tablo 2.3: BİSAP Skoru.....25

Tablo 2.4: Pankreas Sıvı Koleksiyonları Sınıflandırılması.....26

Tablo 4.1: Temel veriler, Demografik Dağılım.....33

Tablo 4.2: Yaş, Cinsiyet, Takip süresi, Yatış Süresi ve Laboratuvar Değerleri..... 35

Tablo 4.3: Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörleri Univaryans Test Sonuçları..... 37

Tablo 4.4: Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörleri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları.....39

Tablo 4.5: Mortalite ile Sürekli Değişkenler Arasında İlişki 40

Tablo 4.6: Univaryans Analizde Anlamlı Saptanan Bulguların Lojistik Regresyon Bağımsız Test Sonuçları.....43

Tablo 4.7: Roc Eğrisi AUC Sonuçları.....44

Tablo 4.8: Rekürens ile Klinik Değişkenler Arasında İlişki.....48

Tablo 4.9: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizinde Rekürens Gelişimini Öngören Faktörler.....49

Tablo 4.10: Etyoloji Gruplarına Göre Atak Sayısı.....49

Tablo 4.11: Kontrol BT Görüntülemede AP Lokal Komplikasyon ile Klinik Değişkenler Arasında İlişki.....51

Tablo 4.12: Kontrol BT Görüntülemede AP Komplikasyonu ile Klinik Değişkenler Arasında Çok Değişkenli Lojistik Regresyon sonuçları.....52

Tablo 4.13: Rekürrens ile Kontrol BT Görüntülemede AP Komplikasyonu Arasındaki İlişki.....53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Pankreasın normal embriyolojik gelişimi……...…..4

Şekil 2.2 Pankreas divisumun gelişimi……..5

Şekil 2.3 Pankreas, Pankreas kanalı, Koledok ve pankreas kanalının açıklığı, Aksesuar pankreas kanalı.....7

Şekil 2.4 Postendoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası gelişen pankreatitin oluşum mekanizması..... 15

Şekil 2.5 Pankreas Sıvı Koleksiyonları BT görüntüleri.....27

Şekil 4.1 ROC Eğrisi.....45

Şekil 4.2 Kaplan-Meier Sağkalım Analizi.....46

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit (AP), mortalite ve morbiditeye yol açabilen, hastane yatışı gerektiren acil bir gastrointestinal tablodur. Bu çalışmada, akut pankreatit tanısı ile Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi'ne yatırılarak tedavi edilen hastaların taburculuk sonrası poliklinik takipleri retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Uzun dönem mortalite, rekürrens gelişimi, akut pankreatit atağının diyabet üzerine etkisi ve kontrol görüntülemelerinde sekel lokal komplikasyon gelişimi araştırılması; ayrıca bu durumlar üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2021–2025 yılları arasında akut pankreatit tanısı ile Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan, 18 yaş ve üzerindeki toplam 330 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri, etyolojik dağılımları, taburculuk sonrası poliklinik takip verileri ile klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları elektronik hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir.

Çalışmada, klinik ve laboratuvar parametrelerinin uzun dönem mortalite, rekürrens gelişimi, lokal komplikasyon sekelleri ve diyabet üzerine etkileri analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS yazılımı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ya da medyan (minimum–maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenlerde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Uzun dönem sağkalım analizi için Kaplan–Meier yöntemi uygulanmış, risk faktörleri Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya ortalama 23 ay takip edilen 182 (%55,2) erkek ve 148 (%44,8) kadın hasta dahil edilmiş olup ortalama yaş 57,69 (SD:18,8) olarak saptanmıştır. Uzun dönem mortalitenin %10, rekürrensin ise %25,5 oranında olduğu saptandı. Hastaların %74,2'si hafif, %22,1'i orta, %3,6'sı şiddetli Atlanta skorlamasında yer alırken; BISAP

skoruna göre ≥3 puan alanların oranı %9,1 idi. Etyolojik olarak hastaların %50,9'u biliyer nedenliydi.

Uzun dönem mortalite üzerinde ileri yaş, malignite, yüksek BISAP skoru, sigara, uzun hastane yatışı, düşük GFR, yüksek üre, ALP, bilirübin ve LDH düzeyleri ile ERCP öyküsü bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. ROC analizinde yüksek yaş ve yüksek BISAP puanı uzun dönem mortalite açısından iyi ayırt edici parametrelerdi. Kaplan-Meier analizi, uzun dönem sağkalım için bu faktörlerin önemini gösterdi.

Rekürrens açısından alkol kullanımı ve ERCP öyküsü risk faktörleri iken; kolesistektomi koruyucu etki göstermedi. Etyolojik açıdan değerlendirildiğinde, en yüksek atak sayısı alkolik ve otoimmün pankreatit gruplarında saptandı. Akut pankreatit sonrası HbA1c değerlerinde anlamlı artış saptanmadı. Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde sekel lokal komplikasyon (psödokist, WON, atrofi ve IPMN) gelişimi için bağımsız risk faktörleri; akut pankreatit atağı sırasında lokal komplikasyon varlığı, rekürrens gelişimi, yüksek Atlanta skoru ve ERCP uygulanması olarak bulundu.

Sonuç: Akut pankreatit geçiren hastalarda ileri yaş, malignite öyküsü, yüksek BISAP skoru, sigara kullanımı, uzun hastane yatışı, düşük böbrek fonksiyonları, ERCP öyküsü ile yüksek LDH ve direkt bilirübin düzeyleri, taburculuk sonrası uzun dönem mortalite riskini artırmaktadır. Ayrıca, alkol kullanımı ve ERCP öyküsü rekürrens riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Akut pankreatit sonrası olası uzun dönem etkiler göz önünde bulundurulduğunda, risk gruplarının düzenli takip ve değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Mortalite, Rekkürens, Lokal komplikasyon, Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

Introduction and Objective: Acute pancreatitis (AP) is an emergent gastrointestinal condition that may lead to mortality and morbidity, often requiring hospitalization. The aim of this study was to retrospectively evaluate the post-discharge outpatient clinic follow-ups of patients who were hospitalized and treated in the Internal Medicine Department of Hamidiye Etfal Training and Research Hospital with a diagnosis of acute pancreatitis. The study further sought to investigate long-term mortality, recurrence, the impact of acute pancreatitis attacks on diabetes, and the development of residual local complications on follow-up imaging; in addition, it aimed to identify risk factors influencing these outcomes.

Materials and Methods: This retrospective study included 330 patients aged 18 years and older who were admitted to the Internal Medicine Clinic of Hamidiye Etfal Training and Research Hospital with a diagnosis of acute pancreatitis between 2021 and 2025. Patient sociodemographic characteristics, etiological distributions, post-discharge outpatient clinic follow-up data, and clinical, radiological, and laboratory findings were obtained from the electronic patient record system.

The effects of clinical and laboratory parameters on long-term mortality, recurrence, residual local complications, and diabetes were analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS software. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median (minimum–maximum), while categorical variables were expressed as numbers and percentages. For intergroup comparisons, the Mann–Whitney U test was used, and the Chi-square test was applied for categorical variables. Long-term survival analysis was conducted using the Kaplan–Meier method, and risk factors were evaluated with Cox regression analysis. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The study included 182 (55.2%) male and 148 (44.8%) female patients with a mean follow-up of 23 months. The mean age was 57.69 years (SD: 18.8). Long-term

mortality was found to be 10%, while recurrence occurred in 25.5% of cases. According to the Atlanta classification, 74.2% of patients were categorized as mild, 22.1% as moderate, and 3.6% as severe; based on the BISAP score, 9.1% had a score of ≥3. Etiologically, 50.9% of cases were biliary in origin.

Independent risk factors for long-term mortality included advanced age, malignancy, high BISAP score, smoking, prolonged hospital stay, low GFR, elevated urea, ALP, bilirubin, and LDH levels, as well as a history of ERCP. ROC analysis demonstrated that advanced age and high BISAP scores were strong discriminators. Kaplan–Meier analysis confirmed the prognostic significance of these factors for long-term survival.

With respect to recurrence, alcohol consumption and a history of ERCP were identified as risk factors, whereas cholecystectomy did not show a protective effect. In terms of etiology, the highest number of recurrent attacks was observed in alcoholic and autoimmune pancreatitis groups. No significant increase in HbA1c levels was observed after acute pancreatitis. On computed tomography imaging, independent risk factors for the development of residual local complications (pseudocyst, WON, atrophy, and IPMN) were found to be the presence of local complications during the acute episode, recurrence, higher Atlanta classification severity, and ERCP intervention.

Conclusion: In patients with acute pancreatitis, advanced age, a history of malignancy, high BISAP score, smoking, prolonged hospitalization, impaired renal function, history of ERCP, as well as elevated LDH and direct bilirubin levels were found to increase the risk of long-term mortality after discharge. Furthermore, alcohol consumption and a history of ERCP were identified as significant risk factors for recurrence. Considering the potential long-term consequences of acute pancreatitis, regular follow-up and evaluation of high-risk patient groups are of critical importance.

Keywords: Acute Pancreatitis, Mortality, Recurrence, Local Complications, Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Akut pankreatit, karın ağrısı ve kanda artmış pankreas enzim düzeyleriyle karakterize, pankreasın potansiyel olarak yaşamı tehdit eden enflamatuvar bir durumudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatış gerektiren gastrointestinal hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Batı ülkelerinde görülme sıklığı giderek artmakta olup, günümüzde 100.000 kişi-yıl başına yaklaşık 20–40 vaka bildirilmektedir. (1–3)

Akut pankreatit, Atlanta kriterlerine göre şiddet düzeyine bağlı olarak hafif, orta ve şiddetli seyredebilir. Morfolojik açıdan interstisyel veya nekrotizan tipte ortaya çıkabilen bu hastalık, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. (4)

Akut pankreatit, en yaygın olarak safra taşları ve alkol kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Bununla birlikte, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, çeşitli ilaçlar, genetik faktörler ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) gibi diğer etiyolojik faktörler de hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir.(5)

Hastalığın şiddetinin doğru şekilde değerlendirilmesi ve farklı klinik çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılması amacıyla, çeşitli skorlama sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu bağlamda, Atlanta Kriterleri, Ranson Kriterleri, APACHE-II Skoru, Imrie Skorlaması (Modifiye Glasgow Skoru) ve BISAP Skoru (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. (6)

Akut pankreatit, özellikle şiddetli vakalarda, yoğun bir sistemik inflamatuar yanıta neden olur. Akut pankreatit uzun vadeli mortalitenin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, pankreatit sonrası pankreasın ekzokrin ve endokrin disfonksiyonunun gelişimi iyi tanımlanmış ve tekrarlayan ataklar ile daha da kötüleştiği

saptanmıştır. Bu disfonksiyon, uzun vadeli mortalitenin artmasına da katkıda bulunabilir. (1)

1990–2019 yılları arasında gerçekleştirilen popülasyon temelli bir kohort çalışmasında, toplam 89.465 akut pankreatit tanısı ile taburcu edilen birey ve 890.837 pankreatit öyküsü olmayan eşleştirilmiş birey ortalama 10 yıl boyunca izlenmiştir. Takip süresince akut pankreatit grubunda mortalite oranı %37,7 iken, kontrol grubunda %29,8 olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analizler sonucunda, akut pankreatitli bireylerde mortalite riskinin takip süresince anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu artış, özellikle şiddetli ve safra taşına bağlı olmayan akut pankreatit olgularında daha belirgin bulunmuş ve eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.(1)

Benzer şekilde, Czapri ve arkadaşlarının taburculuk sonrası mortaliteyi incelediği çalışmada da akut pankreatit atağını takiben hastaların genel popülasyona kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek mortalite insidansına sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmada yaş, eşlik eden komorbiditeler ve hastalığın şiddeti, akut pankreatit sonrası mortalite için en önemli bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. (7)

Bu çalışmanın amacı, 2021–2025 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatışı yapılan akut pankreatit tanılı hastaların sosyodemografik özellikleri, kronik alışkanlıkları, komorbid durumları ve etiyolojileri ile birlikte hastalık şiddet skorları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, lokal ve sistemik komplikasyon gelişimi, taburculuk sonrası poliklinik takip bilgileri, mortalite, rekürrens ve morbidite durumlarını değerlendirerek elde edilen bulguları literatür verileri ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada ayrıca, hastalığın risk gruplarını önceden belirlemeyi, rekürrens ve mortalite ile ilişkili faktörleri saptamayı ve gelecekteki çalışmalar için veri tabanına katkıda bulunmayı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PANKREAS EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Pankreas Bezi Embriyolojisi

Pankreas gelişimi, embriyonik dönemin 4. ile 7. haftaları arasında duodenumun iç yüzeyini kaplayan endoderm tabakasından köken alan ventral ve dorsal pankreas tomurcuklarının oluşmasıyla başlar. (8) Önbağırsak endoderminden kaynaklanan dorsal pankreas tomurcuğunun gelişiminde yalnızca yakın komşuluğundaki notokord değil, aynı zamanda dorsal aorta ve çevresindeki damar yapılarından salınan sinyallerin de rol oynadığı gösterilmiştir. (9)

Başlangıçta zıt yönlere uzanan dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarından ventral olanı, duodenumun rotasyonu ile birlikte hareket ederek dorsal tomurcuğun alt kısmına konumlanır. Pankreas tomurcukları birleştiğinde kanalları da birbirine bağlanır. Ana pankreas kanalı (Wirsung kanalı), ventral tomurcuğun kanalının tamamı ile dorsal tomurcuğun distal kanal bölümünden oluşurken, dorsal tomurcuğun proksimal kanalı aksesuar pankreas kanalı (Santorini kanalı) olarak kalır. Ana pankreas kanalı ve koledok kanalı birleşerek duodenumun major papilla bölgesine açılır. (10)

Pankreas parankiması, pankreas tomurcuklarının endoderminden tübüler bir ağın oluşmasıyla gelişir. Erken fetal dönemde bu tübüllerin uçlarındaki hücre kümeleri asinusların oluşumuna zemin hazırlar. (11) Pankreastaki tüm hücre tipleri—endokrin, ekzokrin ve kanal hücreleri—hem dorsal hem de ventral endodermal tomurcukların ortak kök hücrelerinden türetilir. (12)

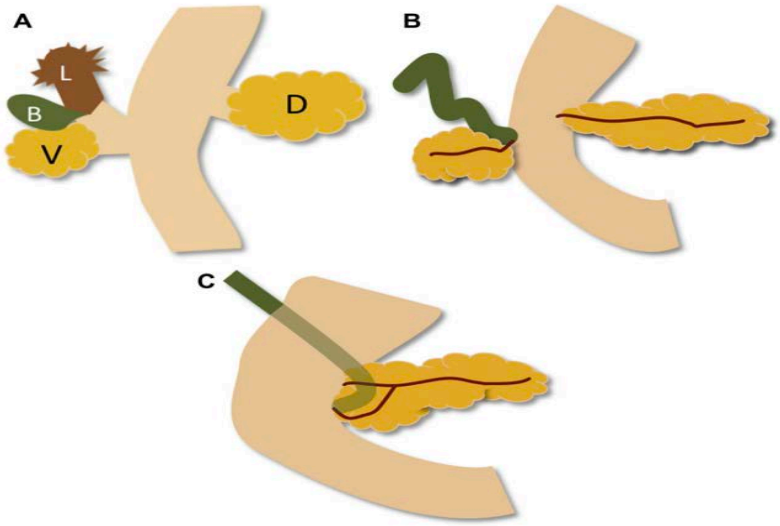
Langerhans adacıkları, fetal yaşamın üçüncü ayında farklılaşmaya başlayarak pankreas parankiması içinde dağılır. İlk hücresel farklılaşma 8–9. haftalarda gerçekleşir ve bu süreçte ortaya çıkan ilk hücreler alfa ve gama hücrelerdir.(13) İntrauterin 14–16. haftalarda Langerhans adacıkları, insülin salgılayan hücrelerin merkezde, glukagon ve somatostatin salgılayan hücrelerin ise çevrede konumlandığı bir düzen gösterir. 24.

haftadan itibaren bu düzen bozulmaya başlar ve adacıklar erişkin pankreas adacıklarına benzer bir yapı kazanmaya başlar.(14)

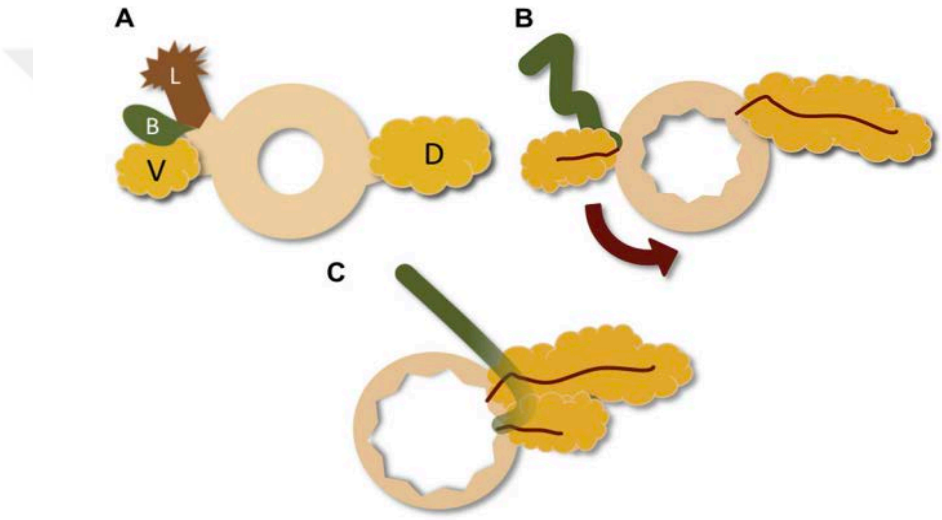
İnsanlarda insülin salgısı 10. haftada başlarken, glukagon salgısı 15. haftada ortaya çıkar. (13) Fetüste insülin üretimi, annenin insülin seviyelerinden bağımsız bir şekilde gerçekleşir. (11)

Pankreas bezi embriyonik gelişim sürecinde gelişen gelişim kusuru nedeni ile anomaliler ve varyasyonlar oluşabilir. Bunlar Agenezi, hipoplazi, annular pankreas, konjenital kist, ektopik pankreas bezi ve duktal varsyonlar sayılabilir.

Pankreasın tam agenezisi, ciddi intrauterin büyüme geriliğine yol açar ve erken ölüm gerçekleşir. Kısmi agenezis ise genellikle dorsal pankreası etkiler. Tam dorsal agenezis durumunda ön baş, gövde ve kuyruk ile birlikte Santorini kanalı ve minör papilla da bulunmayabilir. Kısmi dorsal agenezis ise değişken derecelerde doku eksikliğini kapsar. Pankreas divisum, pankreas kanallarındaki en sık görülen varyant olup, otopsi serilerinde %4–15, ERCP çalışmalarında ise %2–8 oranında saptanır. Bu durum, embriyonik dönemde dorsal ve ventral kanalların birleşmemesi nedeniyle gelişir. (15)



Şekil 2.1 Pankreasın normal embriyolojik gelişimi. (A) Beşinci haftada, dorsal (D) ve ventral (V) tomurcuklar ön bağırsaktan köken alır. Ventral tomurcuk ve safra sistemi (B), gelişmekte olan karaciğer divertikulumundan (L) köken alır. (B) Altıncı haftada pankreas tomurcukları asinus ve kanallar geliştirmeye başlar. (C) Altıncı haftada duodenum etrafında döndükten sonra, tomurcuklar ve kanallar yedinci haftada birleşir.(15)



Şekil 2.2 Pankreas divisumun gelişimi. Beşinci haftada dorsal (D) ve ventral (V) tomurcuklar ön bağırsaktan, ventral tomurcuk ve safra sistemi (B) ise karaciğer divertikulumundan köken alır. Altıncı haftada pankreas tomurcukları asinus ve kanal yapıları oluşturarak duodenum etrafında döner. Bu dönme sonrasında tomurcuklar ve kanallar birleşemez; dorsal kanal minör papillaya, ventral kanal ise majör papillaya açılır. (15)

2.1.2. Pankreas Bezi Anatomisi

Pankreas, L1 ve L2 omurga kemikleri seviyesinde, karın arka duvarını çaprazlayan, retroperitoneal yerleşimli, yumuşak dokuda, sarı-kırmızı renkte, yaklaşık 15 cm

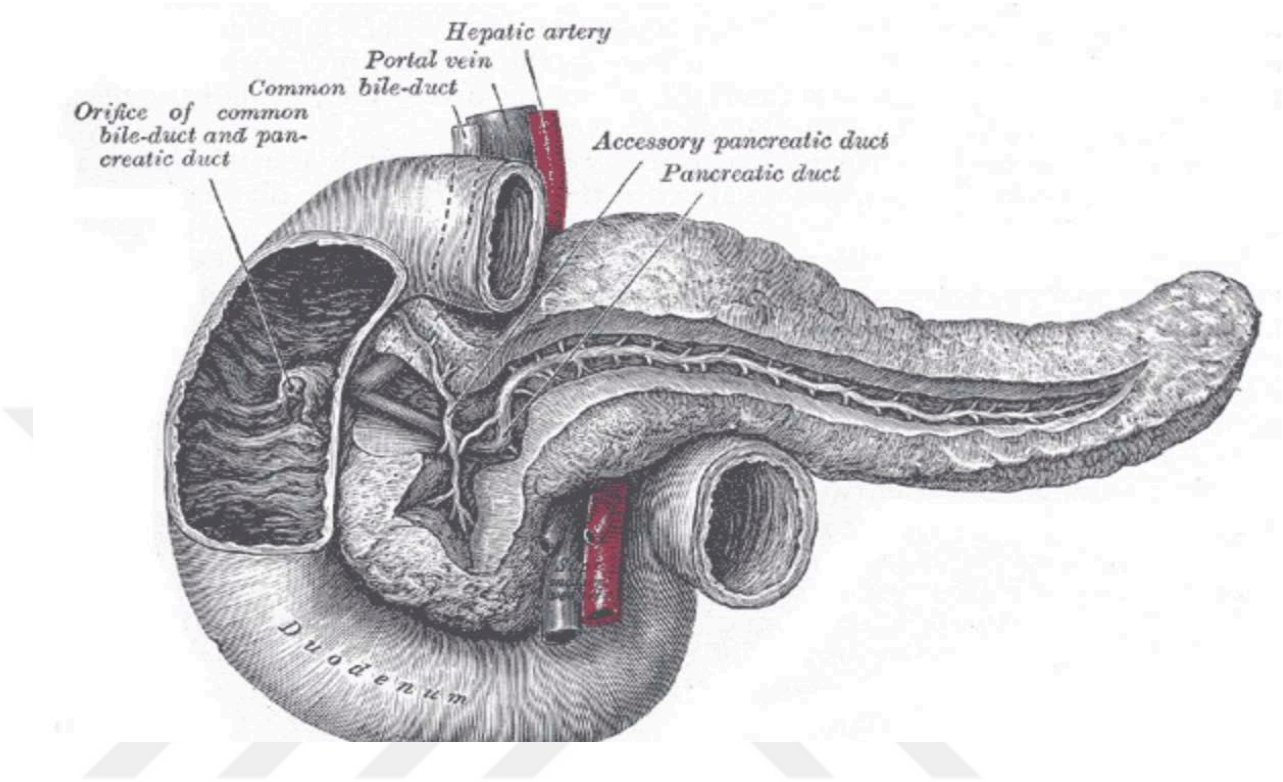
uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1,5 cm kalınlığında ve yaklaşık 100 g ağırlığında yardımcı bir sindirim organıdır. Üst karında sağda duodenum ile solda dalak arasında enine uzanır ve baş, boyun, gövde ile kuyruk olmak üzere dört bölümden oluşur. Baş kısmı inferior vena kava ve renal venin önünde yerleşmiş olup duodenumun C kıvrımıyla çevrilidir. Kuyruk bölümü ise dalak hilusuna kadar uzanır. Pankreas gövdesinin ön yüzü periton ile örtülüdür, arka yüzü ise peritonla kaplı değildir. Arka yüz komşuluk ilişkileri açısından aorta, superior mezenterik arter (SMA), sol sürrenal bez, sol böbrek ve böbrek damarlarıyla temas halindedir. (16)

Pankreasın arteriyel beslenmesi hepatik, splenik ve mezenterik arter dallarıyla sağlanır. Caput, pancreaticoduodenal arterler; corpus ve cauda ise splenik arter dalları tarafından beslenir. Venöz akım çoğunlukla v. splenica'ya, ayrıca v. porta ve v. mesenterica superior'a drene olur. (17)

Lenf kapillerleri asinusların çevresinden başlar ve kan damarlarıyla birlikte ilerler. Büyük kısmı pankreatik ve splenik lenf nodlarına, ardından çölyak, hepatik ve superior mezenterik lenf düğümlerine açılır. Pankreasın geniş lenfatik ağı, malignitelerinin kötü prognoz göstermesinde önemli bir etkendir.

Pankreas, plexus coeliacus'tan köken alan sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından uyarılır. (18)

Pankreasın ekzokrin bölümü, pankreas kanalı ya da aksesuar kanal ile birleşerek 'balıksırtı görünümü' oluşturan çok sayıda lobüler kanala drene olur. Ana pankreas kanalı (Wirsung kanalı/MPD), pankreasın kuyruğundan başlayarak ilerler ve majör duodenal papillada sonlanır. Aksesuar kanal ise pankreas başında ortaya çıkar, genellikle küçük çaplıdır, bezin boyun kısmında MPD veya onun dallarıyla bağlantı kurar ve majör duodenal papillanın yaklaşık 2 cm proksimalinde bulunan minör duodenal papillaya açılır. (19)



Şekil 2.3 Pankreas, Pankreas kanalı, Koledok ve pankreas kanalının açıklığı, Aksesuar pankreas kanalı (20)

2.1.2. Pankreas Bezi Fizyolojisi

Pankreas, endokrin kısmıyla enerji metabolizmasını, ekzokrin kısmıyla besin sindirimini düzenleyen karma bir bezdir. Pankreas bezinin endokrin salgıları langerhans adacık hücrelerinden salgılanmakta olup glukagon, insülin, somatostatin, grelin ve pankreas polipeptiti olmak üzere 5 tanedir. (21)

İnsülin, pankreas langerhans adacık beta hücrelerinden salgılanan peptid hormonudur. İnsülin sentezi, preproinsülin öncülünden başlar; endoplazmik retikulumda sinyal

peptidinin uzaklaştırılmasıyla proinsülin oluşur. Proinsülin, endopeptidazlar tarafından işlenerek C-peptid ayrılır ve olgun insülin meydana gelir. Ekzositozla kana salınan insülinle birlikte eş molar oranda C-peptid de dolaşıma geçer. C-peptid biyolojik olarak aktif olmamakla birlikte, insülin sekresyonunun güvenilir bir belirtecidir. İnsülin salgılanmasının temel belirleyicisi, beslenme ve açlık durumuna bağlı olarak değişen plazma glikoz düzeyidir. İnsülin, plazma glikoz düzeyinin gün içinde dar bir aralıkta sabit kalmasını sağlayarak glikoz homeostazında kritik rol oynar. Karaciğerde insülin, glikolizi artırarak glikozun glikojen şeklinde depolanmasını ve trigliseridlere dönüştürülmesini sağlar; kas dokusunda ise glikoz alımını kolaylaştırarak glikojen depolanmasını destekler. Amilin, aynı şekilde insülin ile birlikte beta hücrelerinden salgılanan diyabet ile ilişkili peptiddir. Amilin, mide boşalmasını yavaşlatarak glikozun ince bağırsaktan emilimini geciktirir ve beynin tokluk merkezini aktive ederek besin alımını azaltır.

Glukagon, pankreas langerhans adacık alfa hücrelerinden salgılanır. Karaciğer hücrelerini hedefleyerek insülinin hepatositler üzerindeki etkisini antagoniste eder. Glikojenolizi ve glukoneogenezi artırılması yönünde etki eder. Protein içeren bir öğünün sindirimiyle ortaya çıkan amino asitler, glukagon sekresyonunun başlıca düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. (22)

Somatostatin, pankreas langerhans adacıkları delta hücrelerinden salgılandığı gibi hipotalamus ve mide d hücrelerinden de salgılanır. Somatostatin, büyüme hormonu, insülin, glukagon, gastrin vb hormonların inhibasyonunda rol oynar.

Ghrelin, pankreas langerhans adacıkları epsilon hücreleri ile mide ve hipotalamustan salınan ghrelin, beta hücrelerinden insülin salgısını baskılarken iştahı ve büyüme hormonu sekresyonunu artırır. (23)

Pankreas Polipeptidi, pankreas langerhans adacıkları upsilon hücrelerinden salgılanır. Besin alımı ile salgısında değişiklik olmaktadır. İnsülin sekresyonunu azaltmaktadır.(21)

Pankreasın ekzokrin kısmı, asiner hücrelerinden sindirime yardımcı olan çeşitli enzim ve bikarbonat salgılar. Karbonhidratların parçalanmasını amilaz, yağların sindirimini lipaz, proteinlerin yıkımını proteazlar (tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz) sağlar. Ayrıca nükleazlar nükleik asitleri nükleotitlere dönüştürür. Bikarbonat ise duodenum pH'ını nötralize ederek enzimlerin optimal çalışmasını destekler. (24)

Asiner hücrelerden günde ortalama 1500–2500 ml salgılanan bu sıvı, plazma ile izotonik özellikte, berrak, kokusuz ve yaklaşık pH 8 değerindedir. (25)

Pankreasın ürettiği proteolitik enzimler sentez anında aktif değildir; tripsin, kimotripsin ve karboksipeptidaz gibi enzimler inaktif öncüller halinde salgılanır ve sindirim kanalında aktive edilir. Bu süreç, pankreasın kendi dokusunu enzimatik hasardan koruyan önemli bir savunma mekanizmasıdır.

Pankreas salgısı vegal uyarı ve asetilkolin (ACh) kolinerjik uyarı ile düzenlenir. Kolesistokinin (CCK), besinlerin ince bağırsağa geçmesiyle duodenumdan salgılanır ve pankreastan sindirim enzimlerinin salınımını artırır. ACh ve CCK ağırlıklı olarak asiner hücreleri uyararak sindirim enzimleri ile su ve elektrolit salgısını artırır. Kanal epitel hücrelerinden salgılanan sodyum bikarbonat ise sekretin tarafından üretimi artar. (26)

2.2. AKUT PANKREATİT

2.2.1. Akut Pankreatit Tanımı

Akut pankreatit (AP), hastanede yatış gerektiren ve pankreas bezinde inflamasyon ile seyreden, mortalite ve morbiditeye yol açabilen yaygın bir gastrointestinal acil durumdur. Hastaların çoğu tamamen iyileşebilirken, bazıları mortal seyreder. AP bazen tekrarlayan akut pankreatit, kronik pankreatit veya pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarında yetmezliğe yol açabilir. AP, sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük

oluşturur ve özellikle Acil Servis, İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Genel Cerrahi ile Yoğun Bakım ünitelerini ilgilendiren bir hastalıktır. (27)

Akut pankreatit (AP), genellikle karın ağrısı ile başvuran, serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artış görülen ve radyolojik olarak pankreas bezinde ödematöz veya nekrotizan değişiklikler izlenebilen bir klinik tablodur. En sık biliyer nedenlerle ortaya çıkar ve patogenezinde birçok faktör rol oynar. (28) Hastalık akut dönemde sistemik etkiler gösterebilir; plevral efüzyon, organ yetmezliği ve SIRS gelişimine yol açabilir. (29)

Yüksek riskli hastaları belirlemek ve hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu hastaların erken tanınması; uygun bakım düzeyinin seçilmesi, yoğun izlem gereksiniminin belirlenmesi ve hedefe yönelik müdahalelerin zamanında uygulanması açısından büyük önem taşır. (30)

2.2.2. Akut Pankreatit Epidemiyolojisi

Toplam 296 milyon kişiyi kapsayan ve pankreas hastalığı bulunan 119.000 hastayı içeren 48 popülasyon temelli kohort çalışmasında akut pankreatit için bildirilen insidans, 100.000 kişi-yılı başına 33,74 vaka (95% CI: 23,33–48,81) ve mortalite oranı 100.000 kişi-yılı başına 1,60 (95% CI: 0,85–1,58) olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada kronik pankreatit insidansı erkeklerde kadınların yaklaşık iki katı olmasına karşın, akut pankreatit açısından cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. (31)

Akut pankreatit ile ilgili küresel veriler incelendiğinde, 1961–2016 yılları arasında AP insidansının yıllık ortalama %3,07 oranında arttığı görülmüş. Bu artış özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da belirgin iken, Asya'da insidans büyük ölçüde sabit kalmıştır. En sık nedenler arasında safra taşı hastalığı ve alkol kullanımına bağlı olgular yer almakta olup, bunların sırasıyla %3,6 ve %2,96 oranında arttığı gösterilmiştir.

AP insidansındaki bu artış; obezite, metabolik sendrom, yaşlanma, alkol tüketimi, safra taşı prevalansındaki yükseliş ve tanısal yöntemlerdeki gelişmeler ile ilişkilendirilmiştir. Ancak Latin Amerika, Afrika ve Asya gibi bölgelerde epidemiyolojik veriler halen yetersizdir ve bu alanlarda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. (32)

Akut pankreatit ile ilgili sistematik bir incelemede, hastalığın genel ölüm oranının %5 civarında olduğu, interstisyel formda ölüm oranının %3 olduğu, ancak nekrotizan formda bu oranın %17'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir. (33)

2.2.3. Akut Pankreatit Etyolojisi

Akut pankreatit önlenebilir ve önlenemez birçok nedenden farklı mekanizmalar ile meydana gelir. Dünyanın birçok yerinde akut pankreatitin başlıca nedeni, vakaların en az %35-40'ını teşkil eden safra taşlarıdır. Alkol, en yaygın ikinci neden olarak belirtilmiş olup Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm akut atakların yaklaşık %30'undan sorumludur. Alkol tüketimi kronik pankreatitin ise en sık nedenidir. (5)

Alkol ve safra taşları, etyolojinin yaklaşık %80'ini oluşturmakta olup, geri kalan %20'lik kısmı ise diğer etkenlerden (Hipertrigliseridemi, pankreas maligniteleri, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), travma, enfeksiyöz ajanlar, ilaçlar, otoimmünite, genetik faktörler ve idiyopatik nedenler) kaynaklanmaktadır.

Etiyolojinin doğru şekilde saptanması, bir klinisyenin her hasta için en uygun tedaviyi belirlemesine yardımcı olur. (6)

2.2.3.1. Safra Taşları: Safra taşı hastalığı, özellikle gelişmiş ve sanayileşmiş ülkelerde daha yaygındır. Safra taşı oluşumu, çok sayıda faktörün etkisiyle gelişen bir süreçtir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyeti, genetik yatkınlık ve etnisite yer alırken; obezite, hızlı kilo kaybı, bazı ilaçların kullanımı ve fiziksel aktivite/yaşam tarzı değiştirilebilir risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. (34)

Çeşitli çalışmalarda, safra taşı hastalığı prevalansının her iki cinsiyette de yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre daha yüksek olup, bazı araştırmalarda kadınlardaki prevalansın erkeklere kıyasla yaklaşık 2–3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. (35)

Safra kesesinde oluşan taşların büyük bir kısmı (%80–90), safra pigmentleri, kalsiyum tuzları ve glikoproteinlerden oluşan bir matriks içinde, ağırlıklı olarak kolesterolden (%70) meydana gelir. Kahverengi pigment taşları, safra yolu enfeksiyonlarıyla (bilirubin glukuronidlerinin bakteriyel ve helmint kaynaklı dekonjugasyonu) bağlantılıdır. Siyah pigment taşları ise temel olarak kalsiyum bilirubinattan oluşur ve genellikle hemolitik anemi, etkisiz hematopoez veya kistik fibrozlu hastalarda görülür. (36,37)

Safra taşı hastalığının tanısı, aç karnına yapılan ultrasonografi ile konur ve bu yöntem vakaların %90'ından fazlasında doğru sonuç verir; ancak safra kanalı taşları, olguların %50'sine kadar ultrasonografide atlanabilmektedir. (38) Akut pankreatitli hastalarda safra taşı ya da koledokolitiyazisin saptanmasında en güvenilir yöntem endoskopik ultrasonografidir (EUS). (39)

Safra taşları nedenli gelişen akut pankreatitin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak safra taşlarının geçişi sırasında pankreatik kanalın geçici tıkanması ve bunun sonucunda safranın pankreas kanalına geri akışı, önemli bir tetikleyici mekanizma olarak kabul edilmektedir. Steril safranın pankreatit oluşturmadığı, buna karşın enfekte safranın pankreas enzimlerini aktive ederek doku hasarına yol açabileceği gösterilmiştir. Safra taşı ilişkili pankreatitte öne çıkan mekanizmalar, (a) enfekte safranın pankreasa geri akışı ile proteolitik enzimlerin aktivasyonu ve (b) tıkanmaya bağlı artan basıncın asiner hücre hasarına neden olması şeklinde özetlenebilir. Moody tarafından ileri sürülen hipoteze göre, pankreas kanalının tıkanması pankreatitin başlangıcında rol oynarken, safra geri akışı şiddetli pankreatit ve nekroza ilerlemede kritik bir etken olarak işlev görmektedir. (40–42)

2.2.3.2. Alkol Tüketimi: Alkolün pankreatit etiyolojisinde rolünü kesin olarak belirleyecek bir yöntem bulunmamaktadır ve pankreatit gelişimini önleyecek belirli bir alt alkol tüketim eşiği de tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, çoğu olguda hastaların uzun süreli ve yüksek miktarda alkol kullanımı ya da nadiren tek seferde aşırı alkol alımı öyküsü mevcuttur. (6)

Alkolik nedenli akut pankreatit, yılda 100.000 kişide 13–45 olgu ile görülmektedir ve en yüksek insidans 35–54 yaş arasındaki erkeklerde kaydedilmektedir. Genel mortalite oranı yaklaşık %2 olup, çoğunlukla şiddetli ataklarla ilişkilidir. (43)

Sigara ve alkol kullanan bireylerde pankreatit gelişme riski artmaktadır. Özellikle ayda 400 gramdan fazla alkol tüketen ağır sigara içicilerinde akut pankreatit görülme olasılığı yaklaşık dört kat yükselmektedir. (44)

Uzun süreli yüksek miktarda alkol kullanımı, dolaşımdaki kolesistokinin (CCK) düzeylerini ve pankreatik kolinesteraz aktivitesini azaltır. (45) Aynı zamanda uzun süreli yüksek miktarda alkol kullanımı pankreas sıvısının yoğunlaşmasına ve asidikleşmesine yol açarak protein salgısını artırmaya eğilim yaratır. Alkolsüz diyete geçildiğinde yoksunluğun başlangıcında pankreasta göreceli bir aşırı uyarılma meydana gelir; bu durum, deneysel olarak akut pankreatiti tetikleyen bilinen bir mekanizmadır. Salgıların kanal sisteminde geçici tıkanıklığa yol açması halinde, düşük düzeyde fizyolojik uyarım bile pankreatitin başlaması için yeterli olabilir. Nihai olarak, asiner hücrelerin savunma mekanizmalarındaki alkol kaynaklı yetersizlikler, pankreatitin başlangıcını belirleyen kritik faktördür. (46)

2.2.3.3. Hipertrigliseridemi: Akut pankreatite zemin hazırlayan metabolik bozukluklar arasında hipertrigliseridemi yer almakta olup, bu durum genellikle serum trigliserit düzeylerinin >1000 mg/dL olmasıyla karakterizedir. Bununla birlikte, akut pankreatitin de trigliserit seviyelerini yükseltebileceği, ancak bu denli yüksek değerlere ulaşmasının beklenmediği göz önünde bulundurulmalıdır. (6)

Diğer nedenlere kıyasla hipertrigliseridemi nedenli akut pankreatit (HTG-AP) hastalarının daha ağır bir hastalık seyri gösterme ve %40'ın üzerinde organ yetmezliği insidansına sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. (47)

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında 300 HTG-AP hastasının tıbbi tedavi alan ile plazmaferez alan hastaların karşılaştırılmasında hızlı trigliserit düşüşünün organ yetmezliği gelişme riskini azaltması yönünde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Uluslararası kılavuzlar da yüksek kaliteli kanıtların yetersizliği nedeniyle şu anda belirli bir trigliserit düşürücü tedavi ya da spesifik bir trigliserit hedef değeri önermemektedir. (48)

2.2.3.4. Hiperkalsemi: Hiperkalsemi, vakaların yaklaşık %1,5–8'ini oluşturan nadir bir akut pankreatit etiyolojisidir. Genellikle hiperparatiroidi sekonder olabileceği gibi nadiren malign hiperkalsemi nedenlide olabilir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hiperkalseminin pankreas kanalında kalsiyum birikimine neden olduğu veya tripsinojenin tripsine dönüşümünü hızlandırarak pankreas dokusunun otodigesyonuna yol açtığı düşünülmektedir. (49–51)

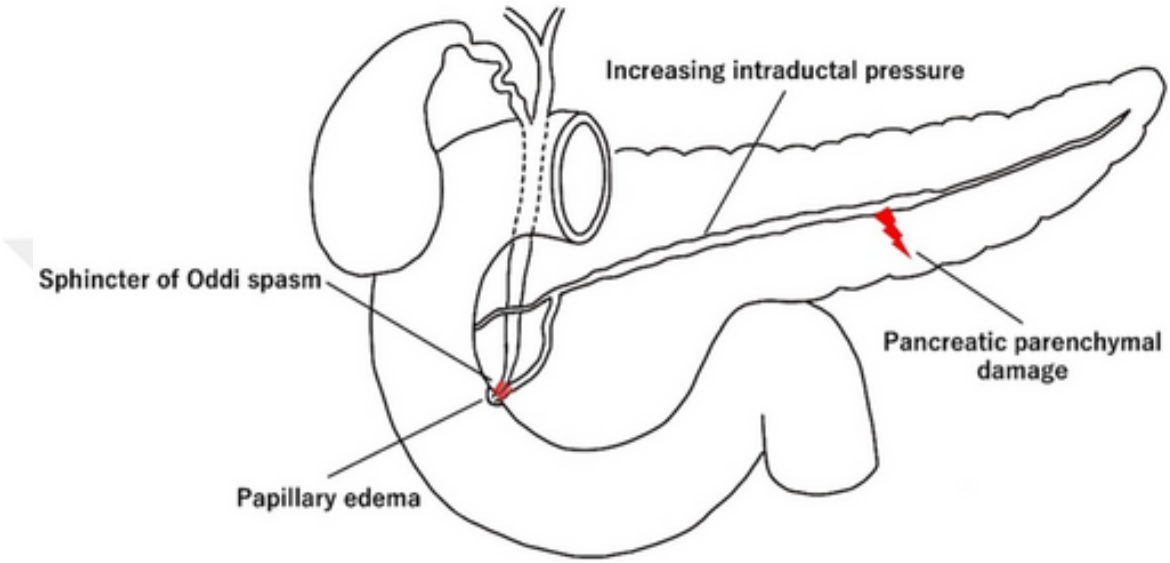
2.2.3.4. ERCP sonrası pankreatit: Künt ya da penetran travmalar pankreatite yol açabileceği gibi, pankreatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yöntem olan ERCP de en sık komplikasyon olarak ERCP sonrası pankreatite (PEP) neden olabilmektedir. (6,52)

Genellikle ERCP sonrası gelişen pankreatit hafif seyretmekle birlikte, olguların %2–3'ünde hastalık ağır bir tabloya dönüşebilir. (6)

PEP'in patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, intraduktal basınç artışı, kontrast maddelerin hiperozmolalitesi ve duodenum içeriğinin pankreas kanalına geri akışı gibi biyolojik ve kimyasal etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Kılavuzlara göre, yüksek risk taşıyan hastalarda gereksiz girişimlerin önlenmesi amacıyla ERCP öncesinde endoskopik ultrason yapılması önerilmektedir.

Tanı kriterleri kapsamında, işlem sonrası serum pankreas enzim düzeylerinin takibi yapılmakta ve şüpheli olgularda erken dönemde bilgisayarlı tomografi önerilmektedir.(52)



Şekil 2.4. Postendoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası gelişen pankreatitin oluşum mekanizması. **(52)**

2.2.3.5. İlaçlar: İlaçlar, potansiyel tedavi amaçlı kullanımları nedeniyle nadir olmakla birlikte akut pankreatitin (AP) önemli bir etkenini oluşturur ve tüm AP olgularının %5'ine kadar sorumlu tutulabilir. İlaç kaynaklı AP tanısı ise genellikle sınırlı kanıt ve karmaşık tanı kriterleri nedeniyle güçlükle konulmaktadır. (53)

Akut pankreatit ile kesin ilişkili ilaçlar; aminosalisilatlar (sülfasalazin, mesalamin), L-asparaginaz, azatioprin, didanozin, östrojen, furosemid, pentamidin, sülfonamidler, tetrasiklinler, tiazidler, valproik asit, vinca alkaloidleri ve 6-merkaptopurin yer almaktadır. (54)

Singh ve arkadaşlarının yaptığı nüfus temelli vaka-kontrol çalışmasında, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda GLP-1 agonisti tedavisinin akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatış riskini artırdığı saptanmıştır. Buna karşın, Ayoub ve arkadaşlarının

969.240 kişi ile gerçekleştirdiği kohort çalışmasında, GLP-1 agonistlerinin pankreatit riskini artırmadığı bulunmuştur. (55,56)

2.2.3.6. Otoimmün ve genetik nedenler: Tekrarlayan akut pankreatit atakları veya ağrısız sarılık, otoimmün pankreatit (AIP) açısından değerlendirme yapılmasını gerektirir. AIP, yalnızca pankreası etkileyebileceği gibi, primer pankreas hastalığı veya immünoglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili diğer sistemik otoimmün hastalıklarla bağlantılı olarak da ortaya çıkabilir. Otoimmün pankreatit, kortikosteroidlerle etkili bir şekilde tedavi edilebilen nadir pankreas hastalıklarından biridir.(57)

PRSS1 (serin proteaz 1), SPINK1 (serin proteaz inhibitörü Kazal tipi 1), CFTR (kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörü) ve CTRC (kalsiyum duyarlı tripsin düzenleyici protein) genlerindeki mutasyonlar, herediter pankreatit için tanımlanmış genetik değişikliklerdir. Ancak tek başına bu mutasyonlar hastalığın gelişimini açıklamak için yeterli olmayıp, çevresel faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle tekrarlayan akut pankreatit geçiren, ailesel yatkınlık öyküsü olan genç hastalarda, diğer etiyolojik nedenler bulunamazsa herediter pankreatit olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. (58)

2.2.3.6. İdiyopatik: İdiyopatik akut pankreatit (İAP), yapılan detaylı anamnez, fizik muayene ve tetkikler sonrasında anlamlı etiyolojik faktör saptanamayan akut pankreatit olgularını ifade eder. Akut pankreatit vakalarının %10-30'unu kapsar. (43)

Malignite, İAP olgularında olası bir etiyolojik faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Pankreas tümörleri ve pankreasa metastaz yapan kitleler, klinik olarak akut pankreatit tablosu ile ortaya çıkabilir. (6,59) Bu nedenle, idiyopatik akut pankreatit (İAP) tanısı konulan hastalarda pankreasa ve pankreas kanalına yönelik ileri kesitsel görüntüleme yöntemlerinin uygulanması büyük önem taşır.

2.2.4. Akut Pankreatit Tanı Kriterleri

Karın ağrısı ile başvuran her hastada akut pankreatit (AP) olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Öykü ve fizik muayene bulguları AP'ye işaret edebilse de tanı, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin karşılanması ile konur:

1. Tipik klinik öykü ve semptomlar.
2. Serum amilaz veya lipaz düzeylerinin üst sınırın üç katından fazla olması (>3×ULN).
3. Akut pankreatit ile uyumlu radyolojik bulgular (BT, MR veya ultrason). (60)

2.2.5. Semptom ve Bulgular

Karın ağrısı yakınması ile başvuran akut pankreatit şüphesi olan her hastadan detaylı anamnez alınması önemlidir. Toplanan demografik bilgiler, kullanılan ilaçlar, yaşam alışkanlıkları, tıbbi geçmiş, önceki akut pankreatit öyküsü ve herediter yatkınlık, hastalığın etiyolojisinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. (61)

Akut pankreatit (AP) tanısı konulan hastalarda klinik bulguların görülme sıklıkları şöyledir: karın ağrısı %90, karın kaslarında sertlik %80, ateş %80, bulantı ve kusma %70, ileus veya subileus %55, sarılık %30, şok %20 ve nörolojik semptomlar %10 oranında gözlenir. (62)

Hastaların yaklaşık %40-70'inde ağrı, sırt bölgesine yayılan klasik bir patern sergiler. Bu ağrı genellikle 30-60 dakika içinde maksimum şiddete ulaşır ve günler ya da haftalar boyunca devam edebilir. Sırtına yayılan şiddetli epigastrik ağrı akut pankreatit için karakteristik olsa da hastalar arasında ağrının yoğunluğu, lokalizasyonu ve yayılımı açısından belirgin farklılıklar gözlemlenebilir. (6,63)

Fizik muayene bulguları hem tanı hem de prognoz açısından önemli bilgiler sağlayabilir. Hastanın ateşi, taşikardisi, hipotansiyonu, zihinsel durumu ve akciğer muayenesi, olası komplikasyonların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Barsak

muayenesi sırasında palpasyondan önce oskültasyon ile barsak seslerinin değerlendirilmesi gereklidir; hastaların çoğunda barsak seslerinde azalma gözlemlenebilir. Ayrıca cilt ve göz muayenesi ile sarılık varlığı tespit edilebilir.

Akut pankreatit bazen ciltte belirli renk değişiklikleri ile kendini gösterebilir; örneğin, Grey Turner belirtisi (yan karın duvarında), Cullen belirtisi (göbek çevresinde) ve Fox belirtisi (kasık bölgesinin alt kısmında) gibi. Bununla birlikte, bu bulgular hastaların yalnızca yaklaşık %3'ünde görülür, diğer hastalıklarda da ortaya çıkabilir ve genellikle pankreatitin başlangıcından 48-72 saat sonra ortaya çıktığı için tanısal değeri sınırlıdır. (64)

2.2.6. Biyokimyasal Testler

Akut pankreatit için klinik şüphe, serum amilaz ve/veya lipaz düzeylerinde saptanan yükselme ile desteklenmektedir.

Serum amilazının yaklaşık %40'ı pankreastan köken alırken, geri kalan kısmı esas olarak tükürük bezleri tarafından üretilir. Acil servise akut karın ağrısı ile başvuran 500 hasta üzerinde yapılan prospektif bir analizde, serum amilaz ölçümünün duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %91 olarak saptanmıştır. **(65)** Gumaste ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde, serum amilaz için duyarlılık %72, özgüllük ise %99 olarak tahmin edilmiştir. (66) Serum amilaz düzeyinin tanısal değeri bazı durumlarda sınırlıdır; çünkü hafif ataklarda yükselme olmayabilir. Kronik pankreatit üzerine gelişen akut alevlenmelerde (özellikle kronik alkolik pankreatitte) ve belirgin hipertrigliseridemisi olan hastalarda da amilaz düzeyleri artmayabilir. Ayrıca, böbrek yetersizliği ve makroamilazemi gibi pankreas dışı bazı durumlarda amilaz düzeyleri yalancı olarak yüksek saptanabilir. (6)

Serum lipaz düzeyindeki artışın, akut pankreatit tanısında amilaza kıyasla daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. Bu üstün özgüllük, serumda lipazın belirgin başka bir kaynağının bulunmamasıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca lipaz, serumda

amilaza göre daha uzun süre yüksek seyrettiğinden, tanısal açıdan daha yüksek bir duyarlılık gösterebilir. (67) Lipazın duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %96 saptanmıştır.(66)

Bazı diğer pankreas enzimleri de serum veya idrarda ölçülebilmekte olup, tanı amacıyla potansiyel olarak yararlı olabilmektedir. Bunlar arasında pankreas izoamilazı, fosfolipaz A2, elastaz 1 ve anyonik tripsinojen (tripsinojen-2) gibi enzimler yer almakta; ancak henüz rutin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır. (68)

Akut pankreatit değerlendirmesinde amilaz-lipaz ölçümlerine ek olarak karaciğer enzimleri, hemogram parametreleri, trigliseritler ve kalsiyum dâhil olmak üzere rutin biyokimyasal testler yapılmalıdır. Kreatinin ve üre düzeylerindeki artış, üçüncü boşluk sıvı kaybı ve intravasküler hacim azalmasına bağlı gelişen akut böbrek hasarını düşündürür. Hemokonsantrasyon, pankreas nekrozu gelişme riskinde artışla ilişkilidir. Başlangıçta yüksek saptanan alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, olası bir safra kaynaklı etiyolojiye işaret eder. Yapılan bir meta-analiz, semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde 150 IU/L veya üzerindeki ALT seviyesinin, safra taşı kaynaklı akut pankreatiti öngörmede %85 pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, erken dönemde ve seri olarak yapılan C-reaktif protein (CRP) ölçümleri, akut pankreatitte inflamasyonun şiddetini ve seyrini değerlendirmede kullanılmaktadır. Oksijenizasyon ve asit-baz durumunun belirlenmesi için arteriyel kan gazı analizi de göz önünde bulundurulmalıdır. (60,69)

2.2.6. Radyolojik Görüntülemeler

Akut pankreatit olgularında kesitsel görüntüleme, tanısal doğruluk, prognozun belirlenmesi ve etyolojik faktörlerin saptanması açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik

rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) gibi yöntemler, pankreatik parankim, peripankreatik dokular ve olası komplikasyonlar hakkında detaylı morfolojik bilgi sunar.

Radyografik incelemeler, akut pankreatit tanısında doğrudan bir rol oynamamakla birlikte, etiyolojinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir ve alternatif tanıların dışlanmasına yardımcı olabilir. Göğüs radyografisi, bazal atelektazi veya plevral efüzyon gibi sekonder bulguları ortaya koyabilirken; karın radyografisi, pankreas komşuluğunda izole bir bağırsak dilatasyonu olarak tarif edilen "sentinel halka" bulgusunu gösterebilir. Ayrıca, safra taşı kaynaklı pankreatit olgularının yalnızca yaklaşık %15–20'sinde görülen kalsifiye safra taşları da radyografide saptanabilir.(70)

Transabdominal ultrasonografi, safra taşı kaynaklı pankreatit olasılığının değerlendirildiği durumlarda ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Bu yaklaşımın temel avantajları; düşük maliyetli olması, yatak başında kolaylıkla uygulanabilmesi ve hem safra kesesi hem de biliyer sistemin ayrıntılı incelenmesine imkan tanımasıdır. Bununla birlikte, olguların yaklaşık %25–30'unda üst gastrointestinal sistemdeki gaz birikimi nedeniyle görüntüleme kalitesi sınırlı olabilir(71).

Akut pankreatitli hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT), tanının doğrulanmasında sıklıkla altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. BT'nin temel rolleri; tanının kesinleştirilmesi, alternatif tanıların dışlanması, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve komplikasyonların saptanmasıdır. Hafif pankreatit olgularının yaklaşık %15–30'unda BT'nin normal sınırlarda olabileceği bildirilmiştir. Akut pankreatitin BT bulguları, pankreas bezinin izole diffüz veya fokal büyümesinden peripankreatik yağ dokusunda kirlenme, peripankreatik sıvı koleksiyonlarının oluşumuna ve en ağır durumda pankreatik parankim nekrozuna kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Pankreas parankimal kontrastlanmasının azaldığı alanlar, nekroz lehine değerlendirilir.(71)

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişen, septik tabloya ilerleyen veya klinik iyileşme göstermeyen hastalarda; peripankreatik koleksiyonlar, apseler, nekroz alanları

ve vasküler komplikasyonlar (örneğin portal ven trombozu, psödoanevrizma veya hemorajik dönüşüm) açısından çok fazlı kontrastlı BT incelemesi önerilmektedir.

Bununla birlikte, tanısal belirsizlik yoksa BT'nin hastaneye yatışın ilk 48 saati içerisinde rutin olarak yapılması tavsiye edilmez, zira bu yaklaşım; hastanede kalış süresinin uzaması, pankreas nekrozunun ciddiyetinin olduğundan düşük değerlendirilmesi ve hasta sonuçlarında anlamlı bir iyileşme sağlamaması ile ilişkilendirilmiştir. (72)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akut pankreatit değerlendirmesinde pankreas büyümesini ve çevre dokulardaki inflamatuar değişiklikleri yüksek duyarlılıkla görüntüleyebilir. Gadolinyum-DTPA (Gd-DTPA) ile kontrastlı MRG, pankreas nekrozu odaklarının tespitinde etkin bir yöntemdir. MRG, nekrozun yaygınlığını, ana pankreas kanalının durumunu ve inflamasyonun derecesini ayrıntılı biçimde ortaya koyabilir ve bu yönleriyle bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla daha üstün bir değerlendirme sağlayabilir. Ayrıca MRG'ın iyonizan radyasyon içermemesi, önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir.(73,74)

Akut pankreatitin etyolojisinin aydınlatılması, özellikle kolekolitiazis varlığının saptanması amacıyla çoğunlukla manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi gereklidir. MRCP non-invaziv bir yöntem olmakla birlikte, ERCP kıyasla daha düşük çözünürlüklü görüntüler sunması ve peripankreatik sıvı koleksiyonlarının varlığında görüntü kalitesinin bozulabilmesi önemli dezavantajları arasında yer almaktadır. (64).

Tablo 2.1: Akut pankreatitte kullanılan görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması (75)

Görüntüleme Yöntemi	Klinik Kullanım Alanı	Duyarlılık (Sensitivite)	Özgüllük (Spesifisite)
Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT)	Şiddet tayini, komplikasyonların ve nekrozun saptanması	%78	%86
Endoskopik Ultrasonografi (EUS)	Safra taşlarının saptanması	%100	%91
Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)	Ortak safra kanalı taşlarının tespiti, pankreatit şiddeti değerlendirmesi	%81–100	%94
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	Nekroz, inflamasyon derecesi ve pankreas kanal yapısının görüntülenmesi	%83	%91
Transabdominal Ultrasonografi (USG)	Safra taşlarının saptanması	%87–98	-

2.2.6. Akut Pankreatit Şiddet Skorlama Sistemleri

Akut pankreatitte hastalığın şiddetinin belirlenmesi, klinik yönetim ve prognostik tahmin açısından hayati öneme sahiptir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile ilişkili şiddetli akut pankreatit olguları, genellikle uzamış hastane yatış süreleri ile karakterize olup, mortalite riskinin en yüksek olduğu hasta grubunu oluşturur. Hastalığın şiddetini doğru bir şekilde ölçebilme kapasitesi, farklı klinik çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılmasına olanak sağlar. Bu doğrultuda, klinisyenlerin prognozu öngörmesini desteklemek amacıyla çeşitli değerlendirme ve tahmin sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında serum biyobelirteçlerinin ölçümü, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile şiddet tayini ve çok faktörlü klinik puanlama sistemleri öne çıkmaktadır(6).

Atlanta Kriterleri, Ranson Kriterleri, APACHE-II Skoru, Imrie Skorlaması (Modifiye Glasgow Skoru), BISAP Skoru (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) Akut pankreatit kliniğinde kullanılan çok faktörlü klinik puanlama skorlama sistemleridir. EPIC Skorlaması (Ekstrapankreatik İnflamasyonun Tomografik Değerlendirmesi),

Balthazar Skoru (Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi) ise bilgisayarlı tomografi ile şiddet tayini sağlayan skorlama sistemleridir.

Atlanta Kriterleri, ilk olarak 1992 yılında Atlanta'da düzenlenen akut pankreatit sempozyumunda yayınlanmış ve 2012 yılında revize edilmiştir. Revize Atlanta sınıflandırması, morfolojik olarak hastalığı ödemli interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit biçiminde sınıflandırırken, şiddeti üç düzeyde tanımlar: hafif, orta şiddetli ve şiddetli. Hafif akut pankreatitte organ yetmezliği (modifiye Marshall skorlama sistemine göre) ve lokal ya da sistemik komplikasyonlar gözlenmez. Orta şiddetli vakalarda ise geçici organ yetmezliği (2 günden kısa süren) ve/veya lokal komplikasyonlar veya eşlik eden hastalık alevlenmeleri görülebilir. Şiddetli akut pankreatit, kalıcı organ yetmezliği (≥2 gün süren) ile tanımlanır.

Lokal komplikasyonlar, öncelikle kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile objektif olarak tanımlanır ve şu şekilde sınıflandırılır:

- Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları
- Psödokist
- Akut pankreatik veya peripankreatik nekrotik koleksiyon
- Duvarla çevrili pankreas ve peripankreatik nekroz (WON)

Bu sınıflama hem hastalığın evresini hem de şiddetini sistematik bir biçimde belirleyerek, tedavi planlaması ve prognostik değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. (4)

1974 yılında geliştirilen Ranson Kriterleri, akut pankreatitin prognozunu tahmin etmek amacıyla kullanılan ilk puanlama sistemi olarak kabul edilmektedir ve ilk değerlendirme ile 48. saatte tekrar değerlendirme adımlarını içermektedir. Başlangıçta alkolik nedenli pankreatit için tasarlanmış olup, daha sonra biliyer pankreatit için revize edilmiş kriterler yayımlanmıştır. Her ne kadar uzun süre geniş klinik uygulama alanı bulmuş olsa da düşük tahmin yeteneği ve gecikmiş yönetim sağlama potansiyeli nedeniyle eleştirilmektedir. (76)

Tablo 2.2.: Revize Ranson Kriterleri

Başvuru Anında	48. Saat
Yaş> 70	Hematokrit> %10 azalma
Lökosit> 18.000	BUN> 2 mg/dl
Glukoz> 220 mg / dl	Ca < 8 mg/dl
LDH> 400 U/L	pO2 <60 mmHg
AST> 250 U/L	Baz defisiti> 4 mmol
	Sıvı defisiti> 4 L

Ranson skorlamasında, her pozitif kriter bir puan olarak kabul edilir ve toplam puan üzerinden hastalığın şiddeti tahmin edilir. Genel olarak, toplam skor <3 olduğunda mortalite oranı %0–3 arasında, skor ≥3 olduğunda %11–15 civarında ve skor ≥6 olduğunda ise %40'a kadar yükselmektedir. (77)

Ranson kriterlerini kullanan ve toplamda 1.307 hastayı içeren 12 yayınlanmış serinin meta-analizi, şiddetli akut pankreatiti öngörmede %75 duyarlılık, %77 özgüllük, %49 pozitif prediktif değer (PPV) ve %91 negatif prediktif değer (NPV) göstermiştir. Bu sonuçlar, Ranson kriterlerinin yüksek oranda yanlış pozitif üretebileceğini ortaya koymaktadır. (78)

Akut pankreatitte Yatak Başı Şiddet İndeksi (BISAP), günümüzde yaygın olarak kullanılan bir puanlama sistemidir. BISAP, Ranson skoruna kıyasla daha az parametre

içerir ve yatak başında uygulanabilir olmasıyla öne çıkar. Yapılan bir inceleme, Ranson skorunun tahmin doğruluğunun BISAP ile büyük ölçüde benzer olduğu bulunmuş. (79)

Tablo 2.3.: BİSAP Skoru

Kriterler	Puan
BUN >25 mg/dL	1
GKS <15, anormal zihinsel durum varlığı	1
SIRS kanıtı	1
Yaş >60 yaş	1
Plevral Effüzyon	1

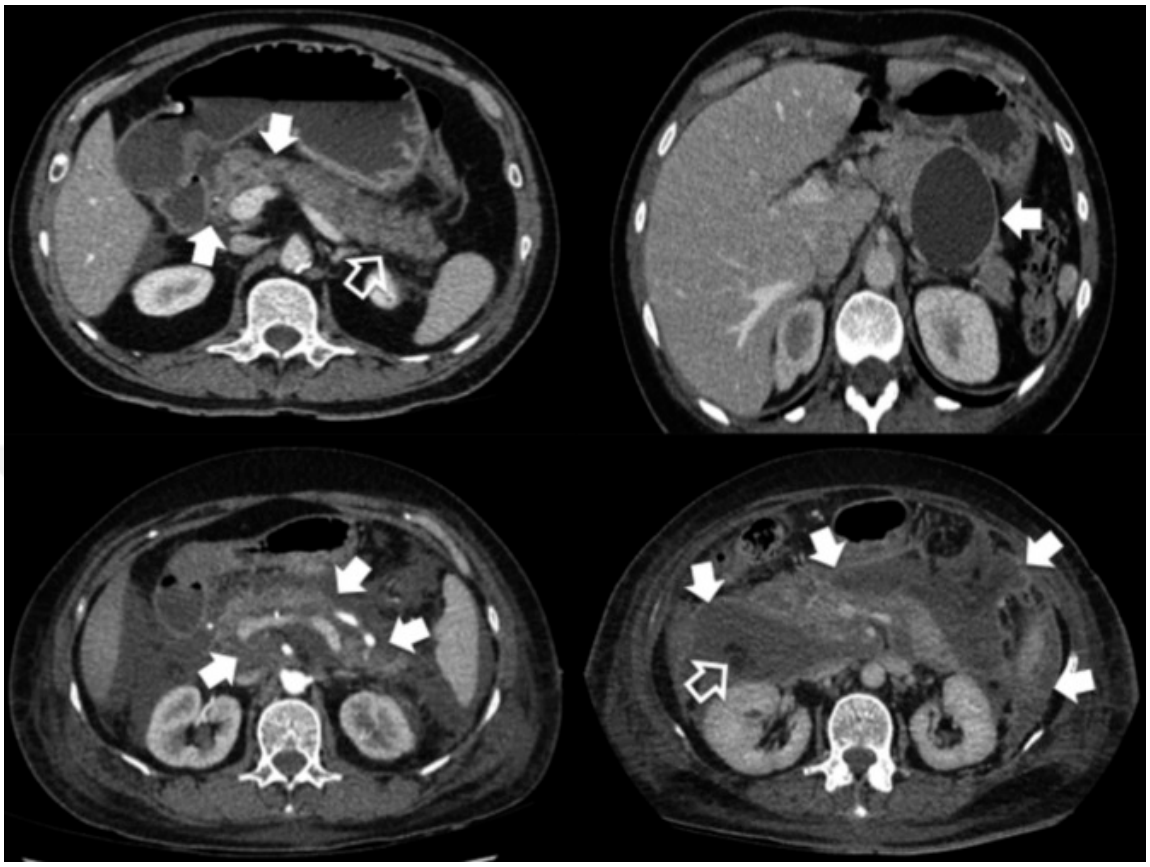
BISAP skorunda hastalar ilk 24 saat içinde değerlendirilir ve her pozitif kriter 1 puan olarak kabul edilir. Bu değerlendirmeye göre, 0 puan alan hastalarda mortalite oranı %1'in altında iken, 5 puan alan hastalarda mortalite oranı %22 olarak saptanmıştır.(80) On çalışmadan derlenen ve toplamda on iki kohortu kapsayan analizde, mortaliteyi öngörmede BISAP skorunun ≥3 olması, %56 (95% CI: %53–%60) duyarlılık ve %91 (95% CI: %90–%91 özgüllük) göstermiştir. (81)

2.2.7. Akut Pankreatit Komplikasyonları

2.2.7.1. Lokal Komplikasyonlar: Atlanta kriterlerine göre akut pankreatitte (AP) peripankreatik sıvı koleksiyonları; içerdikleri yapı, kapsül oluşumu ve gelişim süresi temel alınarak dört farklı tipe ayrılmaktadır.

Tablo 2.4.: Pankreas Sıvı Koleksiyonlarının Sınıflandırılması (60)

Sıvı koleksiyonları	Özellikleri
Akut Peripankreatik Sıvı Toplanması APFC	Akut pankreatitin ilk dört haftası içinde ortaya çıkar, henüz belirgin bir kapsül duvarı gelişmemiştir. Homojen sıvı içeriğine sahiptir ve peripankreatik fasyal planlar boyunca sınırlanmıştır.
Akut Nekrotik Koleksiyon ANC	Akut pankreatitin ilk dört haftasında oluşur ve pankreatik ya da peripankreatik nekrotik dokuları içerir. Görüntülemede düzensiz sınırlı, heterojen yoğunluk artışı ve/veya sıvı-gaz seviyeleri ile karakterizedir.
Psödokist	Dördüncü haftadan sonra ortaya çıkar ve nekrotik doku içermez. Belirgin bir inflamatuar kapsül ile çevrili, iyi sınırlanmış bir sıvı koleksiyonudur.
Duvar ile Çevrili Nekroz WON	Akut nekrotik koleksiyonun dört haftadan sonra organize olmasıyla gelişir. Nekrotik dokuyu çevreleyen belirgin bir duvar yapısı mevcuttur.



Şekil 2.5. Pankreas Sıvı Koleksiyonları BT görüntüleri. (Sol Üst:APFC, Sağ üst: Psödokist, Sol Alt: ANC, Sağ Alt: WON) **(60)**

2.2.7.2. Sistemik Komplikasyonlar: Akut pankreatit sürecinde mevcut koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı gibi önceden var olan komorbiditelerin alevlenmesi, sistemik komplikasyon olarak kabul edilir. 2012 revize Atlanta kriterlerinde, şiddetli akut pankreatitin temel özelliği olan kalıcı organ yetmezliği ile önceden var olan komorbiditelerin alevlenmesine bağlı diğer sistemik komplikasyonlar birbirinden ayrılmıştır. Organ yetmezliği, SIRS kriterleri ve modifiye Marshall skoru kullanılarak tanımlanmıştır. (4)

2.2.7.3. Geç Komplikasyonlar: Akut pankreatit sonrası pankreasın endokrin fonksiyonlarında yetmezlik gelişebilir. AP'yi takiben diyabet oluşumunda inflamatuar ve immün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, yeni

diyabet tanısının hastaların yaklaşık %15'inde ilk 12 ay içinde ortaya çıktığı ve beş yıl sonrasında diyabet riskinin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Diyabet gelişimi; pankreatitin şiddeti, etiyolojisi, hasta yaşı veya cinsiyeti ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu nedenle, AP atağından sonraki 12 ay ile 5 yıllık süreçte diyabet taraması yapılması, tek bir atak geçiren hastalar için dahi önerilmektedir. (82)

Ekzokrin pankreas yetmezliği (EPI), akut pankreatitin bir komplikasyonu olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. AP geçiren hastalarda fekal elastaz gibi tarama yöntemleri, EPI'nin tanısında kullanılmaktadır. Yapılan sistematik bir derleme ve meta-analiz, AP hastalarının yaklaşık %62'sinde indeks yatış sırasında EPI geliştiğini göstermiştir. Bu risk özellikle alkol kaynaklı etiyolojisi olanlarda ve şiddetli ya da nekrotizan AP olgularında, hafif veya ödematöz vakalara kıyasla daha yüksektir. (83)

2.2.7. Akut Pankreatit Tedavisi

AP tanısından sonraki ilk 72 saatte uygulanan tedavi, hastalığın klinik seyrini ve sonuçlarını belirlemede kritik bir öneme sahiptir. (84) Akut pankreatitte ilk tedavinin temel hedefi, pankreas salgı uyarısını azaltmak, sıvı ve elektrolit dengesizliklerini düzeltmek, semptomları hafifletmek ve olası komplikasyonların gelişimini önlemektir. Başlangıç aşamasında hastalara sıvı resüsitasyonu uygulanmalı; bulantı, kusma veya karın ağrısı mevcutsa oral beslenme kesilerek bağırsak istirahati sağlanmalıdır. Ağrı kontrolü sağlanıp diyet yeniden başlatılana kadar destekleyici tedavi sürdürülmelidir. (85) Hafif akut pankreatit olgularında, karın ağrısı belirgin şekilde azaldığında enteral beslenmeye tekrar başlanmalıdır. (86) Pankreas ekzokrin yetmezliği belirtileri gösteren hastalarda pankreas enzim takviyesi reçete edilmelidir. (87)

Akut pankreatitte yapılan çalışmalarda, Ringer laktat ve normal salin karşılaştırılmış; Ringer laktatın laktat içeriğine bağlı olarak anti-inflamatuar etkiler gösterebildiği belirlenmiştir. Yeterli erken sıvı resüsitasyonu, tedavinin temel taşlarından biri olup, organ yetmezliği ve hastane içi mortaliteyi azaltmada kritik rol oynar. (88)

Enfekte olmayan pankreatitte antibiyotik kullanımı, etkinliğine dair kesin kanıt bulunmadığı için güncel rehberlerde önerilmemektedir. Şiddetli AP tedavisi gören hastalarda ampirik antibiyotik alanlar ile plasebo uygulananlar arasında enfekte nekroz gelişimi, cerrahi gereksinim veya mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(89)

Hastalığın etyolojisi ve şiddet düzeyine bağlı olarak ek tedavi gereksinimlerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Şiddetli AP tablosunda Yoğun Bakım ünitesi takibi açsından değerlendirilmelidir. Biliyer Pankreatit hastalarında konservatif tedaviye ek olarak ERCP, safra taşına hızlı bir şekilde müdahale ederek safra akışını çabuk şekilde rahatlatır ve pankreatitin şiddetini azaltır. Safra taşı pankreatiti ile birlikte kolanjiti bulunan hastalarda, acil ERCP (hastaneye yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde) uygulanmalıdır. Kolanjit eşlik etmeyen safra taşı pankreatitinde ise terapötik ERCP için en uygun zamanlama, tanıdan sonraki 24–48 saat arasıdır. (84)

Pankreatit komplikasyonlarının yönetiminde hedefe yönelik çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Nekrotizan pankreatit olgularında perkütan veya endoskopik transmural drenaj, minimal invaziv nekrozektomi, video yardımlı retroperitoneal debridman (VARD), endoskopik nekrozektomi ya da açık nekrozektomi gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Olgun psödokistlerin drenajı, psödokistin boyutundan bağımsız olarak; kalıcı karın ağrısı, bulantı, erken doyma, iştahsızlık, kilo kaybı veya sarılık gibi semptomlar ya da enfeksiyon, kanama veya gastrik, duodenal ya da safra obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar mevcut olduğunda endikedir.

Safra taşı pankreatitinde kolesistektomi, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte lipid düşürücü tedaviler ve alkolik pankreatitte alkol kullanımının sonlandırılması gibi iyileştirici yaklaşımlar, akut pankreatit hastalarında prognozu düzeltmek ve nüksü önlemek açısından önemli rol oynamaktadır. **(**84**)**

3. MATERYAL VE METOT

3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif analitik kesitsel bir çalışmadır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Şişli Hamidiye Etfal SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 05/11/2024 tarihli 4592 onay numarası ile onaylanmıştır.

3.3. ÇALIŞMANIN GENEL NİTELİKLERİ

Bu araştırmada, 2021–2025 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde akut pankreatit tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 330 hastanın verileri incelenmiştir. Örneklem büyüklüğü, 520 hastalık evren üzerinden %5 hata payı ve %99 güven düzeyi ile 292 olarak hesaplanmış olup, çalışma bu sayıyı karşılayacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 18 yaş üzeri 182 Erkek 148 Kadın hasta dahil edilmiştir. Akut Pankreatit tanısı kılavuzlara uygun şekilde aşağıdaki 3 kriterden 2 sini karşılayan hastalara konuldu. Bu kriterler; Tipik semptom ve bulguların olması, serum amilaz-lipaz değerlerinin 3 kat yüksekliğin saptanması ve yapılan görüntülemelerde akut pankreatit ilişkili radyografik bulguların varlığı.

Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntülemeleri, taburculuk sonrası poliklinik takip bilgileri ve takip süresi kaydedildi. İncelenen değişkenler arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastane yatış süresi, komorbiditeler (diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignite), etiyoloji, ERCP/EUS gereksinimi, kolesistektomi öyküsü ve süresi, atak sayısı, birden fazla atak geçiren hastalarda ataklar arası geçen süre, şiddet skorlaması (Atlanta ve BISAP), yoğun bakım ihtiyacı ve yatış süresi ile taburculuk sonrası takip süresi içerisinde herhangi bir nedene bağlı mortaliteye ilişkin bilgiler yer aldı.

Hastaların başvuru ve 48. saat hemogram parametreleri ve biyokimyasal tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Başvuru anındaki bilgisayarlı tomografi bulguları, lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından; peripankreatik ve nekrotik sıvı koleksiyonları, duvarla çevrili nekroz (WON), psödokist ve plevral efüzyon yönünden incelendi. Ayrıca, poliklinik takiplerinde herhangi bir nedenle yapılan batın görüntülemeleri uzun dönem komplikasyonlar açısından değerlendirildi ve veriler kaydedildi.

3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri;

-Akut pankreatit tanısı ile iç hastalıkları kliniğine interne edilmiş olmak

-18 yaş ve üzeri hastalar

-Tıbbi verilere eksiksiz ulaşılabilmek

Dışlanma kriterleri;

-18 yaşından küçük hastalar

-Başvuru anında iç hastalıkları kliniği dışında başka bir kliniğe ve yoğun bakım ünitesine interne olmak

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacak. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verilecek. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırılacak. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırılacak. Belirleyici faktörler Regresyon Analizleri ile incelenecek. ROC eğrisi ve Kaplan-Meier grafikleri incelencek. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilecek.

4. BULGULAR

Çalışmaya akut pankreatit tanısı alan toplam 330 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama takip süresi 22,96 ay (minimum: 0, maksimum: 55 ay) olarak belirlenmiştir. Takip süresi boyunca 297 hasta sağ kalırken, 33 hasta mortal seyretmiştir. Buna göre, herhangi bir nedene bağlı mortalite oranı %10 olarak saptanmıştır.

Takip süresi boyunca rekürrens oranı %25,5 (n=84) olarak hesaplandı. Hastaların %15,2'sinde iki atak, %10,1'inde ise üç veya daha fazla atak meydana geldiği belirlendi.

Hastaların başvuru anında çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde olguların %48,8'inde akut pankreatit bulgusu saptanmazken, %46,7'sinde ödematöz pankreatit ile birlikte pankreas çevresindeki yağlı planlarda heterojenite izlendi. Ayrıca, hastaların %3,3'ünde psödokist, %0,6'sında ise nekrotizan pankreatit başvuru anında geliştiği belirlendi.

Başvuru sırasında değerlendirilen şiddet skorlamalarında, Atlanta kriterlerine göre hastaların %74,2'si hafif, %22,1'i orta, %3,6'sı ise şiddetli akut pankreatit grubunda yer almaktaydı. BISAP skorlamasına göre ise hastaların %90,9'unun 0–2 puan, %9,1'inin ise ≥3 puan aldığı saptandı.

Hastaların %3,9'unda pankreatit nedeniyle yapılan servis yatışı sırasında yoğun bakım ünitesi gereksinimi ortaya çıktı. Ayrıca, olguların %10,6'sında plevral efüzyon komplikasyonu, %16,1'inde ise akut böbrek hasarı geliştiği belirlendi. Akut pankreatit nedeniyle yapılan yatışların ortalama süresi ise 8 gün olarak bulundu.

Hastaların taburculuk sonrası herhangi bir nedenle yapılan batın kontrol görüntülemelerinde sekel pankreatit komplikasyonları (psödokist, Walled-off nekroz (WON), intraduktal papiller müsinöz neoplazi [IPMN], pankreas tümörü ve atrofi) değerlendirildi. Görüntülemelerde hastaların %16,7'sinde (n=55) sekel komplikasyon saptandı.

Tablo 4.1: Temel veriler, Demografik Dağılım

		n	%
Cinsiyet	Erkek	182	55,2
	Kadın	148	44,8
DM	Var	103	31,2
	Yok	227	68,8
HT	Var	152	46,1
	Yok	178	53,9
Malignite	Var	23	7
	Yok	307	93
Sigara	Var	120	36,4
	Yok	210	63,6
Alkol	Var	62	18,8
	Yok	268	81,2
ERCP Gereksinimi	Var	72	21,8
	Yok	258	78,2
Post ERCP Pankreatit	Var	11	3,3
	Yok	319	96,7
EUS Gereksinimi	Var	37	11,2
	Yok	293	88,8
Kolesistektomi	Var	41	12,4
	Yok	289	87,6
Kolelithiasiz	Var	150	45,5
	Yok	180	54,5
Koledokolithiazis	Var	95	28,8
	Yok	235	71,2
Etyoloji	Biliyer	168	50,9
	Alkolik	23	7
	Hipertrigliseridemi	20	6,1
	Post-ERCP	3	0,9
	İdyopatik	80	24,2

	İlaç	26	7,9
	Malignite	6	1,8
	Hiperkalsemi	1	0,3
	Otoimmün	2	0,6
Atlanta Kriterleri	Hafif	245	74,2
	Orta	73	22,1
	Ağır	12	3,6
BİSAP	0-2	300	90,9
	>3	30	9,1
Mortalite	Yaşayan	297	90
	Ölen	33	10
YBÜ Gereksinimi	Evet	13	3,9
	Hayır	317	96,1
Plevral Effüzyon	Var	35	10,6
	Yok	295	89,4
Akut Böbrek Hasarı	Var	53	16,1
	Yok	277	83,9

Hastaların %44,8'i (n=148) kadın, %55,2'si (n=182) erkeklerden oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 57,6 yıl olarak saptandı. Boy ve kilo verilerine ulaşılabilen olgularda vücut kitle indeksi ortalama 29,02 olarak hesaplandı.

Akut pankreatit etyolojisi dokuz kategoride incelenmiş olup en sık neden %50,9 ile biliyer pankreatit olarak bulunmuştur.

Hastaların %31,2'sinde diabetes mellitus, %46,1'inde hipertansiyon ve %7'sinde malignite öyküsü mevcuttu. Ayrıca, hastaların %36,4'ünde sigara kullanımı, %18,8'inde ise düzenli alkol alım alışkanlığı saptandı.

Akut pankreatit nedeniyle yatış sırasında hastaların %21,8'ine endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) uygulanmış olup, %3,3'ünde post-ERCP pankreatit

geliştiği görüldü. Ayrıca, %11,2 hastada endoskopik ultrasonografi (EUS) gereksinimi olduğu kaydedildi.

Hastaların %45,5'inde kolelitiyazis, %28,8'inde koledokolitiyazis saptandı. Akut pankreatit öyküsü olan hastaların %12,4'ünde daha önce kolesistektomi operasyonu mevcuttu. Kolesistektomi öyküsü bulunan hastaların %7,6'sında, operasyonu takiben ilk bir yıl içerisinde akut pankreatit geliştiği tespit edildi.

Tablo 4.2: Yaş, Cinsiyet, Takip süresi, Hastane Yatış Süresi ve Laboratuvar Değerleri

	Ortalama±SD	Min-Max(Medyan)
Yaş	57,69±18,8	18-101 (59)
BMI	29,02±7,15	13,44-39,79 (28,51)
Takip Süresi Ay	22,96±13,9	0-55 (20)
Yatış Süresi Gün	8,06±6,87	1-61 (6)
Ataklar Arası Süre Ay	18,83±30,62	0-179 (8,5)
AST	170,19±239,60	5-2350 (80)
ALT	165,57±214,29	5-1440 (68)
ALP	160,09±137,81	32-927 (110)
GGT	244±299	7-1749 (134)
D. Bilirubin	1,0816±1,543	0,01-10,15 (0,340)
T. Bilirubin	1,8478±1,989	0,14-10,70 (0,960)
Amilaz	1114,7±1411,5	26-11781 (640)
Lipaz	2783,4±3638,1	11-33240 (1514,5)
İNR	1,12±0,22	0,85-3.97 (1,09)
Albumin	3,71±0,46	2,1-5,09 (3,79)
Kalsiyum	9,08±0,66	6,57-13,46 (9,10)
WBC	11945±5153	2140-41910 (11365)
HGB	13,34±2,09	8-18,7 (13,50)
HCT	39,64±5,50	23,6-52,4 (40,35)
48. Saat HCT	36,387±5,20	23,5-48 (36,450)
LDH	311,56±184,20	25-1658 (258)

CRP	41,14±67,73	0.3-743 (15,77)
48. Saat CRP	95.,4±106,65	0.3-787 (61,14)
GFR	77,49±20,90	5-90 (90)
Üre	36,04±24,49	6-208 (31)
Glikoz	128±70,8	62-555 (104,5)
LDL	107,64±47,31	15-352 (102)
HDL	42,49±15,68	8-129 (40)
Prokalsitonin	2,62±8,85	0,007-80,7 (0,11)
HbA1C	6,31±1,77	4,50-15,60 (5,70)
AP sonrası HbA1C	6,63±1,86	4,30-13 (5,80)

Bu çalışmada, hastaların uzun dönem klinik sonuçları; mortalite, rekürrens, diyabet üzerine etkiler ve BT görüntülerinde sekel komplikasyonların varlığı açısından değerlendirilmiştir.

İlk aşamada, hastalar takip süresi boyunca mortal seyredenler ve mortal seyretmeyenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ardından, olası risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan risk faktörleri ise, bağımsız etkilerini ortaya koymak için çok değişkenli lojistik regresyon analizine tabi tutulmuştur.

Tablo 4.3: Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörleri Univaryans Test Sonuçları

	n % (mortal)	n % (yaşayan)	p değeri
BİSAP Skoru			p < 0.001
0-2	22 %6,6	278 %84,2	
>3	11 %3,3	19 %5,75	
Atllanta Skoru			p < 0.001
Hafif	12 %3,6	233 %70,6	
Orta	14 %4,24	59 %17,8	
Ağır	7 %2,12	5 %1,51	
Etyoloji			p < 0.001
Biliyer	18 %5,5	150 %45,5	
Alkolik	0 %0	23 %7	
Hipertrigiliseridemi	1 %0,3	19 %5.8	
Post-ERCP	0 %0	3 %0,9	
İdiyopatik	6 %1,8	74 %22,4	
İlaç	2 %0,6	24 %7.3	
Malignite	5 %1,5	1 %0,3	
Hiperkalsemi	1 %0,3	0 %0	
Otoimmün	0 %0	2 %0,6	
AKI gelişimi	17 %5.2	16 %4.8	p < 0.001
YBÜ gereksinimi	8 %2,4	5 %1,5	p < 0.001
Malignite	11 %3,3	12 %3,6	p < 0.001
Hipertansiyon	24 %7,3	128 %38,8	p < 0.05
Alkol kullanımı	1 %0,3	61 %18,5	p = 0.015
Kontrol Bt Komplikasyon			p < 0.001
Psödokist	1 %0.3	24 %7,3	
İPMN	7 %2.1	10 %3	
Atrofi	3 %0.9	10 %3	
Plevral Effüzyon	8 %2,4	27 %8,2	p = 0.007

Sigara Kullanımı	17 %5,2	103 %31,2	p = 0.056
ERCP gereksinimi	11 %3,3	61 %18,5	p = 0.091
Yatış BT Komplikasyonu			p = 0.931
Psödokist	2 %0,6	14 %4,3	
Nekroz	0 %0	2 %0,6	
Rekürens	5 %1,5	79 %23,9	p = 0.152
Kolelitiazis	15 %4,5	135 %40,9	p = 1.000
Koledoklitiazis	11 %3,3	84 %25,5	p = 0.543
ERCP sonrası Pankreatit	1 %0,3	10 %3	p = 0.919
Kolesistektomi	3 %0,9	38 %11,5	p = 0.541
Cinsiyet			p = 0.768
Kadın	14 %4,2	134 %40,6	
Erkek	19 %5,8	163 %49,4	

Çalışmamızda mortalite ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde; komplikasyon gelişimi (özellikle akut böbrek hasarı (AKI) ve plevral effüzyon), yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, malignite varlığı, yüksek BISAP ve Atlanta skorları, alkol kullanımı ve hipertansiyon mortaliteyi anlamlı derecede artıran faktörler olarak saptanmıştır. Buna karşın, sigara kullanımı ve ERCP öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak sınırda anlamlılık göstermeleri nedeniyle daha geniş örneklem gruplarında mortalite üzerine etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Öte yandan, safra taşı etiyolojisi (kolelitiazis, koledokolitiazis), BT bulguları, rekürens gelişimi , ERCP sonrası pankreatit gelişimi, cinsiyet ve kolesistektomi öyküsü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.4: Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörleri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişken	OR (Exp(B))	%95 Güven Aralığı	p değeri (sig.)
Yaş	1.740	1,038-1,092	<0.001
Atak Sayısı	0.012	0,298-1,164	0.394
Ataklar Arası Süre	1.005	0,989-1,031	0.345
BISAP	3.147	1,737-5,702	<0.001
Atlanta Skoru	1.997	0,688-5,798	0.203
Etyoloji	-		0.148
Plevral Efüzyon	0.214	0,048-0,945	0.042
AKI Gelişimi	1.473	0,396-5,482	0.564
Yoğun Bakım Gereksinimi	6.767	0,984-46,560	0.05
Malignite	13.311	3,795-46,687	<0.001
Hipertansiyon	1.051	0,341-3,242	0.931
Alkol Kullanımı	0.326	0,036-2,989	0.321
Sigara Kullanımı	5.094	1,774-14,630	0.002
ERCP	3.756	1,249-11,294	0.018

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunan en güçlü risk faktörleri yaş, malignite, BİSAP skoru, sigara kullanımı ve ERCP öyküsü olmuştur. Malignite varlığı mortalite riskini yaklaşık 13 kat, BİSAP skoru 3 kat, sigara kullanımı 5 kat ve ERCP öyküsü ise 3.7 kat artırmıştır. Plevral efüzyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte OR değeri 0.214 olup koruyucu etki göstermektedir. Yoğun bakım ihtiyacı sınırda anlamlılık göstermiştir (p=0.05). Yaş değişkeni de anlamlı bulunmuş ve ileri yaşın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diğer değişkenler (atak sayısı, ataklar arası süre, Atlanta skoru, AKI gelişimi, hipertansiyon, alkol kullanımı ve etyoloji grupları) çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup, bu sonuçlar klinik açıdan önemli olmakla birlikte bağımsız prediktör olmadıklarını göstermektedir.

Modelin genel uyumuna bakıldığında, lojistik regresyon analizinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş (Omnibus test, $p<0.001$), modelin mortalitedeki varyansın yaklaşık %55'ini açıkladığı (Nagelkerke $R^2=0.55$) ve mortaliteyi %94.8 doğruluk ile öngördüğü saptanmıştır. Bu bulgular, mortalite üzerine etkili olan faktörlerin tek değişkenli analizlerle sınırlı kalmayıp çok değişkenli modellerle değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda ileri yaş, malignite öyküsü, yüksek BISAP skoru, sigara kullanımı ve ERCP gereksinimi mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiş olup, bu parametrelerin klinik izlem ve risk sınıflandırmasında dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.5: Mortalite ile Sürekli Değişkenler Arasında İlişki

Parametre	Ort.+SD Min-maks (medyan)	p
AST	170,19±239,60 5-2350 (80)	0.005
ALP	160,09±137,81 32-927 (110)	<0.001
GGT	244±299 7-1749 (134)	0.009
Direkt Bilirubin	1,0816±1,543 0,01-10,15 (0,340)	<0.001
Total Bilirubin	1,8478±1,989 0,14-10,70 (0,960)	0.007
INR	1,12±0,22 0,85-3.97 (1,09)	0.025
Albumin	3,71±0,46 2,1-5,09 (3,79)	<0.001
LDH	311,56±184,20 25-1658 (258)	<0.001
CRP	41,14±67,73 0.3-743 (15,77)	0.007
48. saat CRP	95.,4±106,65 0.3-787 (61,14)	0.022

Prokalsitonin	2,62±8,85 0,007-80,7 (0,11)	<0.001
Kreatinin	1,05±1,15 0,40-12,81 (0,84)	<0.001
GFR geliş	77,49±20,90 5-90 (90)	<0.001
HDL	42,49±15,68 8-129 (40)	0.046
Yaş	57,69±18,8 18-101 (59)	<0.001
HGB	13,34±2,09 8-18,7 (13,50)	<0.001
HCT	39,64±5,50 23,6-52,4 (40,35)	<0.001
Üre	36,04±24,49 6-208 (31)	<0.001
Hastane yatış süresi	8,06±0,378 1-61 (6)	<0.001
BMI	29,02±7,15 13,44-39,79 (28,51)	0.594
Kalsiyum	9,08±0,66 6,57-13,46 (9,10)	0.886
WBC	11945±5153 2140-41910 (11365)	0,402
ALT	165,57±214,29 5-1440 (68)	0.158
Amilaz	1114±1411 26-11781 (640)	0.589
Lipaz	2783,49±3638,1 11-33240 (1514,50)	0.462
Glikoz	128±70,8 62-555 (104,5)	0.229
LDL	107,64±47,31 15-352 (102)	0.677
HbA1c	6,31±1,77 4,50-15,60 (5,70)	0.415

Mann–Whitney U testi sonuçlarına göre, mortalitesi olan hastalarda yaş, hastane yatış süresi ve üre düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ise sağ kalan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (tüm karşılaştırmalar için $p<0.001$). Buna karşın, beden kitle indeksi, kalsiyum ve lökosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ek olarak, mortalitesi olan hastalarda AST ($p=0.005$), ALP ($p<0.001$), GGT ($p=0.009$), direkt bilirubin ($p<0.001$), total bilirubin ($p=0.007$), INR ($p=0.025$), LDH ($p<0.001$), CRP ($p=0.007$), 48. saat CRP ($p=0.022$), prokalsitonin ($p<0.001$) ve kreatinin ($p<0.001$) düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, GFR'nin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca mortalite grubunda albumin ($p<0.001$) ve HDL ($p=0.046$) düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu bulgular, akut pankreatitli hastalarda mortaliteyi öngörmede yaş, hematolojik parametreler, renal ve hepatik fonksiyon testleri, inflamatuvar belirteçler ve beslenme göstergelerinin güçlü prognostik faktörler olabileceğini göstermektedir.

Univaryans analizlerde saptanan bulgular çok değişkenli bağımsız lojistik regresyon analizinde değerlendirilmiştir.

Tablo 4.6: Univaryans Analizde Anlamlı Saptanan Bulguların Lojistik Regresyon Bağımsız Test Sonuçları

Değişken	OR(Exp(B))	%95 Güven Aralığı	p (Sig.)
AST	0.998	0,996-1,000	0.172
ALP	1.004	1,000-1,008	0.025
GGT	1.000	0,998-1,002	0.664
Direkt Bilirubin	2.688	1,173-6,160	0.019
Total Bilirubin	0.558	0,272-1,146	0.112
INR	0.787	0,167-3,718	0.763
Albumin	0.583	0,216-1,576	0.287
LDH	1.004	1,000-1,008	0.016
CRP	0.998	0,992-1,004	0.418
48. saat CRP	1.004	0,996-1,1012	0.371
Prokalsitonin	1.019	0,980-1,060	0.344
Kreatinin	0.818	0,534-1,255	0.358
GFR geliş	0.958	0,934-0,983	<0.001
HDL	0.997	0,964-1,031	0.871
HGB	0.856	0,560-1,310	0.475
HCT	0.985	0,758-1,049	0.859
Üre	1.014	1,000-1,028	0,040
Yatış süresi	1.071	1,015-1,129	0.010

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda, yaş, hastane yatış süresi ve üre düzeyi mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, univaryans analizlerde mortalite ile ilişkili bulunan hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) değerleri çok değişkenli modele dahil edildiğinde istatistiksel anlamlılıklarını kaybetmiştir. Bu durum, HGB ve HCT'nin mortalite üzerine bağımsız etkisinin sınırlı olduğunu ve muhtemelen diğer klinik veya biyokimyasal parametrelerle korelasyon gösterdiklerini düşündürmektedir.

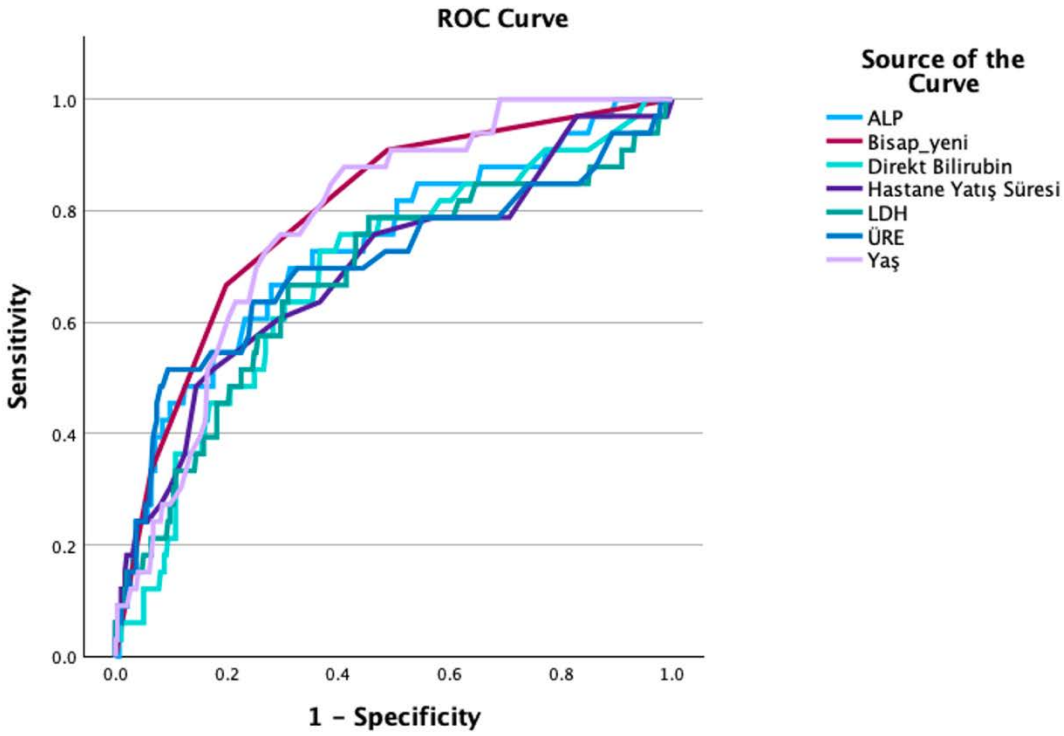
Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, ALP (p=0.025, OR=1.004), direkt bilirubin (p=0.019, OR=2.688), LDH (p=0.016, OR=1.004) ve GFR (p<0.001, OR=0.958) mortalite ile anlamlı ilişki göstermiştir. Özellikle direkt bilirubin düzeyindeki artışın

mortalite riskini yaklaşık 2.7 kat artırdığı, GFR'deki azalmanın ise mortalite artışı yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Bununla birlikte, univaryans analizlerde (Mann-Whitney U testi) mortalite ile ilişkili bulunan bazı laboratuvar parametreleri (ör. CRP, LDH, ALP) çok değişkenli modele dahil edildiğinde anlamlılığını kaybetmiştir. Bu bulgu, söz konusu değişkenlerin mortalite üzerine bağımsız etkilerinin bulunmadığını ve daha çok diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyon gösterdiklerini düşündürmektedir. Ayrıca, mortal seyreden hasta sayısının görece düşük olması, modelin istatistiksel gücünü azaltarak bazı değişkenlerde anlamlılık kaybına yol açmış olabilir.

Tablo 4.7: Roc Eğrisi AUC Sonuçları

Değişken	Sensitivite	Specificity	AUC (95% CI)
Bisap	66.7%	80.1%	0.795 (0.716–0.873)
Yaş	100%	79.5%	0.780 (0.709–0.850)
ÜRE	51.5%	84.8%	0.703 (0.590–0.817)
Hastane Yatış Süresi	51.5%	82.5%	0.697 (0.592–0.801)
ALP	87.9%	72.4%	0.734 (0.637–0.830)
Direkt Bilirubin	84.8%	64.6%	0.687 (0.590–0.784)
LDH	97.0%	97.6%	0.676 (0.568–0.783)



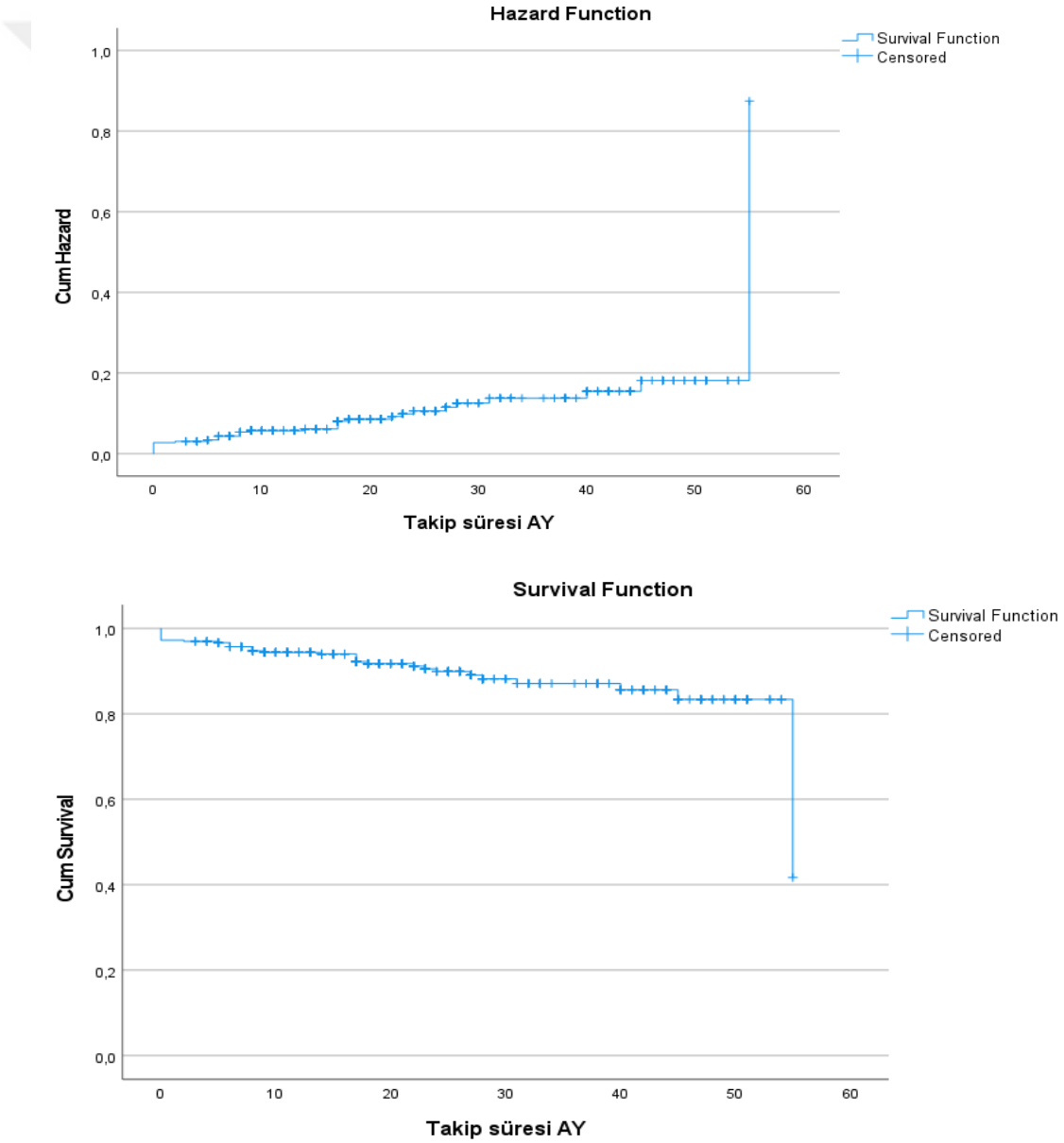
Şekil 4.1: ROC Eğrisi

ROC analizi sonuçlarına göre mortaliteyi öngörmede en yüksek ayırt edici güce sahip değişken BISAP skoru olmuştur (AUC=0.795). BISAP skorunu sırasıyla yaş (AUC=0.780), ALP (AUC=0.734) ve üre (AUC=0.703) izlemiştir. Bu parametreler mortalite açısından klinik olarak anlamlı bir öngörü sağlamaktadır. Özellikle BISAP skoru ve yaş, AUC değerlerinin 0.75'in üzerinde olması nedeniyle "iyi ayırt edici" parametreler olarak değerlendirilebilir. Buna karşın ALP ve üre, orta düzeyde ayırt edici güce sahiptir.

Diğer değişkenler incelendiğinde, direkt bilirubin (AUC=0.687) ve LDH (AUC=0.676) daha düşük ve sınırlı ayırt edici güç göstermiştir. Benzer şekilde, hastane yatış süresi (AUC=0.697) de mortalite açısından orta düzeyde öngörü sağlamaktadır.

Sonuç olarak, BISAP skoru ve yaş mortaliteyi öngörmede en güçlü parametreler olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, diğer biyokimyasal parametreler de klinik değerlendirmeye katkı sunmaktadır. Ayrıca, ROC eğrisi altında kalan alanın 0.5'in üzerinde olması, değerlendirilen tüm parametrelerin mortaliteyi öngörmede rastgelelikten daha iyi ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir.

Şekil 4.2: Kaplan-Meier Sağkalım Analizi



Kaplan-Meier sağkalım analizi sonuçlarına göre, hastaların ortalama sağkalım süresi 49.3 ay (95% GA: 47.4–51.2) olarak hesaplanmıştır. Medyan sağkalım süresi ise 55.0 ay (95% GA: 41.1–68.8) bulunmuştur. Takip süresi boyunca kümülatif sağkalım oranının zamanla kademeli olarak azaldığı, yaklaşık 50. aydan sonra sağkalım eğrisinde belirgin bir düşüş gözlendiği saptanmıştır.

Hazard fonksiyon grafiği incelendiğinde, takip süresine bağlı olarak kümülatif hazardın kademeli şekilde arttığı, özellikle takip süresinin ileri dönemlerinde riskin daha belirgin hale geldiği görülmektedir.

Bu bulgu, zaman içerisinde mortalite riskinin giderek arttığını göstermektedir. Sağkalım fonksiyonu grafiğinde, başlangıçta sağkalım oranı %100 iken, takip süresinin ilerlemesiyle birlikte özellikle 40. aydan sonra azalma eğilimi göstermiştir. 50. ay civarında mortalite hızının arttığı dikkati çekmektedir. Analizde görülen sensörlenmiş olgular, takip sonlanmadan çalışmadan ayrılan veya olay gerçekleşmeyen bireyleri göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışma popülasyonunda mortalite riskinin özellikle uzun dönem takipte belirginleştiği, ortalama sağkalım süresinin yaklaşık 4 yıl olduğu, medyan sağkalım süresinin ise 55 ay olarak belirlendiği söylenebilir.

Bu veriler, uzun dönem izlemin mortalite tahmininde önemini ve risk faktörlerinin daha yakından değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmada diğer uzun dönem klinik sonuçlarından rekürens gelişimi incelendi.

Tablo 4.8: Rekürens ile Klinik Değişkenler Arasında İlişki

Değişken	p-değeri
Yatış BT Komplikasyon	0.178
Koledokolithiazis	0.287
Kolelithiazis	0.836
Kolesistektomi	0.033
ERCP	0.008
Malignite	0.671
Alkol	0.001
Sigara	0.519
HT	0.495
DM	0.25
Etyoloji	0.074

Univaryans yapılan analizlerde, rekürens ile kolesistektomi öyküsü (χ^2=4.543, p=0.033), ERCP gereksinimi (χ^2=7.042, p=0.008) ve alkol kullanımı (χ^2=15.625, p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Özellikle alkol kullanımının rekürens açısından güçlü bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Etyoloji değişkeninde sınırda anlamlılık eğilimi bulunmasına rağmen (χ^2=15.667, df=9, p=0.074), bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Diğer değişkenler (yatış BT komplikasyonu, koledokolitiazis, kolelitiazis, malignite, sigara, hipertansiyon ve diyabetes mellitus) ile rekürens arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlar, rekürens riskinin özellikle alkol kullanımı, kolesistektomi öyküsü ve ERCP gereksinimi ile ilişkili olduğunu, diğer klinik değişkenlerin ise bağımsız belirleyici rol taşımadığını düşündürmektedir.

Tablo 4.9: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizinde Rekürrens Gelişimini Öngören Faktörler

Değişken	OR(Exp(B))	%95 Güven Aralığı	p (Sig.)
Alkol	3.376	1.560-7.309	0.002
ERCP	2.446	1.264-4.737	0.008
Kolesistektomi	2.18	1.053-4.509	0.036
Etyoloji (genel)			1.0

Alınan değişkenlerden alkol kullanımı, ERCP gereksinimi ve kolesistektomi rekürens için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Alkol kullanımı rekürens riskini yaklaşık 3.4 kat artırırken (OR=3.376, p=0.002), ERCP gereksinimi 2.4 kat (OR=2.446, p=0.008), kolesistektomi ise 2.2 kat (OR=2.180, p=0.036) artırmaktadır. Etyoloji değişkeni modele dahil edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Modelin genel uyumu incelendiğinde, Hosmer-Lemeshow testi p=0.921 ile iyi bir uyum göstermektedir. Nagelkerke R^2=0.162 olup, model rekürens varyansının yaklaşık %16'sını açıklamaktadır. Sınıflandırma tablosuna göre modelin doğruluk oranı %77.3'tür.

Sonuç olarak, bu bulgular alkol kullanımının en güçlü bağımsız risk faktörü olduğunu, bunu ERCP gereksinimi ve kolesistektomi öyküsünün izlediğini ortaya koymaktadır. Etyoloji kategorileri tek başına rekürens riskini anlamlı şekilde öngörmemektedir.

Tablo 4.10: Etyoloji Gruplarına Göre Atak Sayısı

Etyoloji	N	Ortalama Sıra
1. Biliyer	168	166.26
2. Alkol	23	203.8
3. Hipertrigliseridemi	20	169.55
4. Post-ERCP	3	123.0
5. İdiyopatik	80	155.49
6. İlaç	25	148.0
7. Malignite	6	123.0
8. Hiperkalsemi	1	123.0
9. Otoimmün	2	288.0

Çalışmaya dahil edilen 328 hastada atak sayısı etyoloji gruplarına göre karşılaştırıldığında, Kruskal–Wallis testi sonucunda anlamlı fark saptandı (χ^2=18.726, sd=8, p=0.016). Ortalama sıra değerleri incelendiğinde, otoimmün pankreatit grubunda en yüksek atak sayısı gözlenmiş olup, bunu alkol nedenli akut pankreatit grubu takip etmiştir. Buna karşılık, post-ERCP, malignite ve hiperkalsemiye bağlı olgularda atak sayısı en düşük düzeyde bulunmuştur. Ancak örneklem büyüklüğü çok düşük olan gruplar (örneğin otoimmün, hiperkalsemi) olduğu unutulmamalıdır. Bu bulgu, özellikle alkol nedenli akut pankreatit hastalarında rekürrens riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Alkol ve biliyer etyolojinin atak sayısı üzerine etkisi karşılaştırıldığında ise alkol etiyolojili grupta atak sayısı biliyer etiyolojili gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (U=1460.0, Z=–2.372, p=0.018). Benzer şekilde, Kolmogorov–Smirnov testi de iki grup arasındaki dağılım farkını doğruladı (Z=1.412, p=0.037). Bu bulgular, alkol etiyolojisinin rekürrens riskini artırabileceğini desteklemektedir.

Akut pankreatit tanısı ile izlenen hastalarda, yatış anında ölçülen HbA1c düzeyleri ile taburculuk sonrası poliklinik kontrollerinde elde edilen HbA1c değerleri karşılaştırılarak diyabet kontrolünde bir değişiklik olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 330 hastanın tamamında yatış anında HbA1c ölçümü mevcutken, taburculuk sonrası poliklinik takibinde yalnızca 126 hastada kontrol HbA1c değerine ulaşılabildi. Bu nedenle analizler, takip HbA1c verisi bulunan 126 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

Wilcoxon Signed-Rank testi sonuçlarına göre yatış ve pankreatit sonrası HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Z = –1.580, p = 0.114). Bu sonuç, akut pankreatit geçiren hastalarda taburculuk sonrası HbA1c düzeylerinde belirgin bir kötüleşme olmadığını göstermektedir. Klinik olarak ortalama değerlerde küçük bir artış olsa da bu değişim istatistiksel anlam taşımamaktadır.

Akut Pankreatit geçiren hastaların takipleri boyunca herhangi bir nedenle yapılan BT görüntülemelerinde Akut Pankreatit komplikasyon (Psödokist, İPMN, WON, Atrofi) bulguları ve risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 4.11: Kontrol BT Görüntülemede AP Lokal Komplikasyon ile Klinik Değişkenler Arasında İlişki

Yatış BT Komplikasyon varlığı	p<0.001
Koledoklitiazis	p=0.206
Kolelitiazis	p=0.603
Kolesistektomi	p=0.395
ERCP	p=0.002
Sigara	p=0.995
Hipertansiyon	p=0.007
Diyabet	p=0.006
Atlanta	p=0.002
Alkol	p=0.003

Analiz sonucuna göre, yatış BT'de komplikasyon varlığı (p<0.001), hipertansiyon (p=0.007), diyabetes mellitus (p=0.006), Atlanta sınıflaması (p=0.002), ERCP öyküsü (p=0.002) ve alkol kullanımı (p=0.003) kontrol BT'de sekel gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Buna karşın, sigara kullanımı (p=0.995), koledokolitiazis (p=0.206), kolelitiazis (p=0.603) ve kolesistektomi öyküsü (p=0.395) komplikasyon varlığı ile anlamlı ilişki göstermemiştir.

Bu bulgular, özellikle yatış sırasında komplikasyon varlığı, metabolik (DM, HT) ve alkole bağlı faktörler ile Atlanta skorlamasının akut pankreatit sonrası komplikasyon gelişiminde belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Tablo 4.12: Kontrol BT Görüntülemede AP komplikasyonu ile Klinik Değişkenler Arasında Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişken	OR (Exp(B))	%95 Güven Aralığı	p (Sig.)
Yatış BT Komplikasyon	5.676	1.817-17.721	0.003
ERCP	3.653	1.212-11.017	0.021
Atlanta Skoru	2.021	1.106-3.698	0.023
Alkol	0.711	0.274-1.843	0.483
HT	1.340	0.640-2.806	0.437
DM	1.085	0.533-2.205	0.822

Lojistik regresyon analizinde yatış sırasında BT'de komplikasyon varlığı (OR=5.67, p=0.003), ERCP uygulanması (OR=3.65, p=0.021) ve Atlanta skoru (OR=2.02, p=0.023) bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Alkol, hipertansiyon ve diyabet ise Kontrol BT Görüntülemede AP komplikasyon gelişimi ile anlamlı ilişkisi bulunmadı (p>0.05).

Univaryans analizde komplikasyon gelişimi ile alkol kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu ilişki anlamlılığını kaybetmiştir. Bu durum, alkolün komplikasyon riskine etkisinin Atlanta skoru gibi diğer klinik değişkenlerle açıklanabileceğini ve bağımsız bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir. Univaryant analizde anlamlı görülen bazı faktörler, diğer değişkenler kontrol edildiğinde bağımsız risk faktörü olmaktan çıkmıştır.

Tablo 4.13: Rekürrens ile Kontrol BT Görüntülemede AP komplikasyonu Arasındaki İlişki

Rekürrens durumu	BT yok (n, %)	Komplikasyon yok (n, %)	Komplikasyon var (n, %)	Toplam (n, %)
Yok (n=246)	159 (64.6%)	52 (21.1%)	35 (14.2%)	246 (74.5%)
Var (n=84)	38 (45.2%)	26 (31.0%)	20 (23.8%)	84 (25.5%)
Toplam (n=330)	197 (59.7%)	78 (23.6%)	55 (16.7%)	330 (100%)

Rekürrens ile Kontrol BT Görüntülemede AP Komplikasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (χ^2=9.95, sd=2, p=0.007). Rekürrens gelişen hastalarda komplikasyon oranı %23.8 iken, rekürrens olmayanlarda bu oran %14.2 bulundu. Ayrıca linear-by-linear association testi, rekürrens ile komplikasyon varlığı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir (p=0.003). Bu bulgular, pankreatit rekürrensinin uzun dönemde Bt görüntülemelerinde sekel komplikasyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit, morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir klinik tablodur. Hastane içi mortalitenin doğru öngörülmesi, hasta yönetimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Akut pankreatit tanısı ile takip edilen hastaların, mortalite gelişmeden taburcu edilmeleri önemli bir klinik başarı olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, akut pankreatitin taburculuk sonrası doğal seyri ve uzun dönem prognozu konusunda mevcut literatür oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, akut pankreatitli hastalarda uzun dönem mortalite ve rekürrens ile ilişkili klinik faktörleri değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda toplam 330 hasta değerlendirilmiş olup, ortalama 23 aylık takip süresi sonunda taburculuk sonrası 33 hastanın (%10) hayatını kaybettiği saptanmıştır. Buna karşılık, Dr. Lee ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada 331 hasta yer almış, Temmuz 2012'ye kadar yapılan takipte ortalama 20 ay sonunda taburculuk sonrası 41 hastanın (%12,4) yaşamını yitirdiği bildirilmiştir. Bu veriler, her iki çalışmada da taburculuk sonrası mortalitenin dikkate değer bir oranda seyrettiğini, ancak bizim çalışmamızda mortalite oranının daha düşük olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; yaş, malignite varlığı, BISAP skoru, ERCP öyküsü, sigara kullanımı, hastanede kalış süresi ve üre düzeyi mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, Dr. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında uzun dönem mortaliteyi etkileyen faktörler tek değişkenli analizler ile değerlendirilmiş; yüksek Charlson Komorbidite İndeksi, yatış sırasında kan üre azotu >20 mg/dl, yüksek BISAP skoru ve uzun hastanede kalış süresi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle üre düzeyi, yüksek BISAP skoru, uzun hastane yatış süresi ve komorbiditeler açısından önceki çalışma ile paralellik göstermektedir. Böylece hem demografik hem de klinik değişkenlerin mortalite üzerinde belirgin ve tutarlı etkilerinin bulunduğu ortaya konmuştur. (90)

Bizim çalışmamızda da mortalite gelişen hasta grubunda; yüksek kan üre azotu, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR), yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, ileri yaş, hipertansiyon ve malignite gibi komorbiditeler, komplikasyon gelişimi (özellikle akut böbrek hasarı [AKI] ve plevral efüzyon) ile yoğun bakım ünitesi ihtiyacının mortaliteyi anlamlı derecede artıran faktörler olduğu belirlenmiştir. Mortalite grubunda daha düşük hematokrit değerleri izlenmiş olmakla birlikte, çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Cinsiyet, vücut kitle indeksi, hiperlipidemi, etyoloji, amilaz, lipaz ve HbA1c düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Dr. Czapari ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, hastaneye yatış anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri ile 12 aylık sağ kalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada, daha yüksek kan üre azotu, daha yüksek kreatinin, daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), daha yüksek kabul C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, daha düşük hematokrit ve yatış sırasında plevral sıvı varlığının daha kısa sağ kalım için risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, amilaz, lipaz, HbA1c ve trigliserit düzeyleri ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ayrıca, yaş, ek komorbiditeler, lokal komplikasyonların varlığı ve organ yetmezliği, taburculuk sonrası daha kısa yaşam süresi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, safra kesesi hastalığı ile alkol kaynaklı veya idiyopatik etyolojiye göre sağ kalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde bazı çalışmalarda sigaranın mortalite ile ilişkisiz olduğu bildirilmektedir; ancak bizim çalışmamızda sigara kullanımı mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bulgularımız, genel olarak literatür ile paralellik göstermekte olup, bazı farklılıkların klinik ve demografik özelliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. (7)

Çalışmamızda BISAP skorunun ROC analizi sonucunda AUC değeri 0.795 olarak saptandı. Bu bulgu, BISAP'ın akut pankreatitte prognoz tahmininde orta-iyi düzeyde bir ayırıcılığa sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan meta-analizlerde (Zhu ve ark., 2024) BISAP'ın özellikle şiddetli hastalık ve mortaliteyi öngörmede AUC değerlerinin 0.90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda nispeten daha

düşük AUC değerinin elde edilmesi; hasta sayımızın sınırlı olması, kohortumuzdaki vaka dağılımı ve klinik özellikler, ayrıca retrospektif veri kısıtlılıkları ile ilişkili olabilir. Buna rağmen BISAP skorunun, kolay uygulanabilirliği ve yüksek özgüllüğü nedeniyle klinikte pratik bir prognostik araç olduğu görüşümüzü desteklemektedir.(91)

Bizim çalışmamızda hasta dağılımı %55,2 erkek ve %44,8 kadın şeklinde gerçekleşmiştir. Buna karşılık, Lankisch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 274 hasta üzerinde cinsiyet ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş ve hastaların %62,8'inin erkek, %37,2'sinin ise kadın olduğu bildirilmiştir. Her iki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, cinsiyetin akut pankreatitin şiddeti ve klinik sonuçları açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, akut pankreatitte prognoz belirlemede cinsiyetin sınırlı bir etkisinin bulunduğunu göstermektedir.(92)

Bizim çalışmamızda hipertrigliseridemi, akut pankreatit vakalarının %6,1'inin etiyolojik nedeni olarak saptanmıştır. Buna karşılık, Carr ve arkadaşlarının 15 ülkeden 34 çalışmanın hasta verilerini içeren analizinde, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit (HTG-AP) tanılı toplam 1340 olgu incelenmiş ve HTG-AP'nin prevalansı %9 olarak bildirilmiştir. Söz konusu derlemede HTG-AP'nin şiddetinin, diğer etiyolojilere bağlı akut pankreatitle doğrudan karşılaştırıldığı verilerin nadir ve heterojen olduğu vurgulanmaktadır. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda da etiyolojiler ile mortalite oranları arasında anlamlı bir istatistiksel fark izlenmemiştir. (93)

Akut pankreatitli hastaların büyük çoğunluğunun konservatif tedavi ile yaklaşık bir hafta içinde klinik olarak iyileştiği ve taburculuğa hazır hale geldiği literatürde bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da ortalama hastanede yatış süresi 8 gün olarak saptanmış olup, bu bulgu literatür ile uyumlu bulunmuştur. (60)

Safra taşları, gelişmiş ülkelerde akut pankreatitin en yaygın etiyolojisi olarak bildirilmektedir. Önceki raporlar, akut safra taşı pankreatitinin dünya genelinde tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %50'sini oluşturduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda, pankreatit nedeniyle yatırılan hastaların %18,7 ile %25,1'inde

ERCP gereksinimi olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise biliyer pankreatit oranı %50,9 olarak saptanmış olup, bu oran literatür ile uyumludur. Ayrıca akut pankreatitli hastaların %21,8'inde ERCP gereksinimi olmuştur. (94)

Li ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği *"Akut pankreatitin ilk atağından sonra tekrarlama oranları ve tekrarlama risk faktörleri: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz"* başlıklı çalışmalarında; sigara, alkol kullanımı, cinsiyet, hipertrigliseridemi ve lokal komplikasyonların varlığının rekürrens gelişimi ile ilişkili risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise rekürrens gelişimi açısından alkol kullanımı, kolesistektomi öyküsü ve ERCP gereksinimi anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Sigara, literatürde rekürrens ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen, çalışmamızda mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş, ancak rekürrens üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

Li ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde lokal komplikasyonların rekürrens gelişimini artırdığına dair anlamlı bir ilişki bildirilmiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da kontrol BT görüntülemeleri üzerinden yapılan değerlendirmelerde, sekel komplikasyon varlığı ile rekürrens gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde yer alan sonuçları desteklemekte ve lokal komplikasyonların uzun dönem prognoz üzerinde belirleyici bir faktör olabileceğini göstermektedir. (95)

Etyolojilere bağlı rekürrens gelişimi ve atak sayısı ile ilgili yaptığımız istatistiksel analizde, alkol ve otoimmün nedenlerin diğer etiyolojilere göre daha yüksek sıklıkta rekürrens ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Hacıbendah ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde, rekürrens oranları safra taşına bağlı pankreatitlerde %11,9, alkol kaynaklı pankreatitlerde %28,7, hiperlipidemiye bağlı pankreatitlerde %30,3, otoimmün pankreatitlerde %38,1 ve idiyopatik pankreatitlerde %22 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, bu verilerle paralellik göstermekte olup, özellikle alkol ve otoimmün etiyolojilerin rekürrens açısından önemli risk faktörleri olduğunu doğrulamaktadır.(96)

Literatürde ilk akut pankreatit atağını izleyen toplam rekürrens oranı ~%19,8 iken, kolesistektomi sonrası bu oranın ~%6,6'ya gerilediği bildirilmiştir; bu bulgular kolesistektominin, özellikle safra taşı kaynaklı olgularda, rekürrensi azaltıcı etkisini destekler. Çalışmamızda ise kolesistektominin rekürrensle bağımsız olarak artmış risk ilişkisi göstermesi, beklenen koruyucu etkinin gözlenmediğine işaret etmektedir. Bu farklılığın, başta hasta seçimi (daha ağır/komplike olguların cerrahiye yönlendirilmesi), cerrahi zamanlaması ve eşlik eden müdahaleler ile komorbiditelerin (ör. koledok taşı/kolanjit, ERCP gereksinimi, obezite, diyabet, böbrek hastalığı) yetersiz ayarlanmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca literatürde ERCP/endoskopik sfinkterotomi gereksinimi ile rekürrens arasındaki ilişki için veri azlığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle bulgularımız daha geniş, prospektif ve yöntemsel olarak güçlü çalışmalarda doğrulanmalıdır.(96)

Diyabetes mellitus, kalıcı hiperglisemi ile seyreden heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Pankreasın ekzokrin fonksiyon bozukluklarının, pankreatojenik diyabet ya da tip 3c diyabet olarak adlandırılan alt tipin gelişiminde rol oynadığı ve bu durumun diyabet başlangıcından önce ortaya çıkabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir.

Zahariev ve arkadaşlarının "Akut pankreatit sonrası diyabetes mellitus risk faktörleri: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz" başlıklı çalışmalarında, akut pankreatit sonrasında diyabetes mellitus gelişim riski kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmada, AP geçiren hastalarda ilk 5 yıl içinde yaklaşık %20 oranında DM geliştiği, bu oranın zamanla %40'a kadar yükseldiği saptanmıştır. Özellikle AP'nin şiddeti ile birlikte bazı etiyolojik faktörlerin (hipertrigliseridemik ve alkolik AP, pankreas nekrozu) diyabet riskini belirgin ölçüde artırdığı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra obezite, kronik böbrek hastalığı, karaciğer sirozu ve dislipidemi gibi komorbid durumların da diyabetes mellitus gelişiminde ek risk faktörleri olarak rol oynadığı vurgulanmıştır.(97)

Bizim çalışmamızda ise pankreatit sonrası HbA1c değerine ulaşılabilen 126 hasta incelenmiş ve akut pankreatit geçirmenin HbA1c düzeylerinde anlamlı bir artışa yol

açmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum, glikoz düzeylerindeki dalgalanmanın geçici olabileceği ve hastanede yatış sürecinde diyabetes mellitus tedavilerinin gözden geçirilmesi ile açıklanabileceği gibi, çalışmamızın metodolojik sınırlılıklarıyla da ilişkili olabilir. Nitekim hasta sayısının görece yetersiz olması, 126 hastanın diyabetes mellitus olan ve olmayan şeklinde ayrı kategorilerde incelenmemesi, ayrıca yeni diyabetes mellitus gelişimi ya da insülin direnci gelişimi hakkında bilgi sağlamaması, bulgularımızın gücünü kısıtlamaktadır. Bu nedenle, elde edilen sonuçların daha kapsamlı, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, ortalama 23 ay boyunca takip edilen 330 hastada uzun dönem mortalite, rekürrens, diyabet kontrolü ve kontrol amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde komplikasyon gelişimi ile bunlar üzerine etkili faktörler incelenmiştir.

Uzun dönem takiplerde mortalite oranı %10, rekürrens oranı ise %25,5 olarak saptanmıştır. Uzun dönem mortaliteyi etkileyen risk faktörleri; ileri yaş, malignite varlığı, yüksek BISAP skoru, sigara kullanımı, uzun hastane yatışı, yüksek üre, ALP, direkt bilirübin ve LDH düzeyleri, düşük GFR düzeyi ve ERCP öyküsü olarak belirlenmiştir. Malignite varlığı mortalite riskini yaklaşık 13 kat, BISAP skoru 3 kat, sigara kullanımı 5 kat ve ERCP öyküsü 3,7 kat artırmıştır. Özellikle yüksek BISAP skoru ve ileri yaşın en ayırt edici parametreler olduğu saptanmıştır.

Rekürrens gelişimi açısından alkol kullanımı ve alkolik pankreatit belirgin risk faktörleri olarak bulunmuş; ayrıca ERCP gereksinimi olan hastalarda rekürrens gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Ancak çalışmamızda kolesistektominin rekürrens üzerinde koruyucu bir etkisi saptanmamıştır.

Akut pankreatit sonrası takiplerde HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Taburculuk sonrası poliklinik takiplerinde herhangi bir nedenle yapılan batın BT görüntülemelerinde psödokist, WON, atrofi ve IPMN gelişimi için bağımsız risk faktörleri; yatış sırasında lokal komplikasyon varlığı, rekürrens gelişimi, yüksek Atlanta skoru ve ERCP uygulanması olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, akut pankreatit sonrası başarılı taburculuk sağlansa dahi, olası uzun dönem etkiler nedeniyle özellikle risk gruplarında yakın takip ve değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif tasarımı göz önünde bulundurulduğunda, bulguların doğrulanması için çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

KAYNAKÇA

1. Selin D, Maret-Ouda J, Oskarsson V, Lindblad M, Arnelo U, Yang B, vd. Long-Term Mortality in Acute Pancreatitis—A Population-Based Cohort Study. United Eur Gastroenterol J. 28 Şubat 2025;13(4):640-9.

2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, vd. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology. Ocak 2019;156(1):254-272.e11.

3. Knudsen JS, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV, Sørensen HT, Ehrenstein V. Acute pancreatitis: 31-Year trends in incidence and mortality - A Danish population-based cohort study. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. Ekim 2020;20(7):1332-9.

4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, vd. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 01 Ocak 2013;62(1):102-11.

5. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. BMJ. 06 Mayıs 2006;332(7549):1072-6.

6. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 01 Mayıs 2007;132(5):2022-44.

7. Czapári D, Váradi A, Farkas N, Nyári G, Márta K, Váncsa S, vd. Detailed Characteristics of Post-discharge Mortality in Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 01 Eylül 2023;165(3):682-95.

8. Esrefoglu M, TASLIDERE E, Cetin A. Development of Liver and Pancreas. Bezmialem Sci. 15 Aralık 2016;5:30-5.

9. Kim SK, Hebrok M, Melton DA. Notochord to endoderm signaling is required for pancreas development. Dev Camb Engl. Kasım 1997;124(21):4243-52.

10. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francist-West PH. Larsen's Human Embryology. 4 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.

11. Şeftalioğlu, A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. baskı, Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık Ltd. Şti, 1998.

12. Edlund H. Developmental biology of the pancreas. Diabetes. Şubat 2001;50 Suppl 1:S5-9.

13. Carslon BM. Human embryology and developmental biology. 4th. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.

14. Jeon J, Correa-Medina M, Ricordi C, Edlund H, Diez JA. Endocrine cell clustering during human pancreas development. J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc. Eylül 2009;57(9):811-24.

15. Alexander LF. Congenital Pancreatic Anomalies, Variants, and Conditions. Radiol Clin North Am. 01 Mayıs 2012;50(3):487-98.

16. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomi, Karın ve Pelvis, Pankreas. [Güncellendi 5 Nisan 2023]. Kaynak: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2025 Ocak-.

17. Gökmen FG. Sistematik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi, 2003;8-10.

18. Çağlar V, Gönül Y, Songur A. Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları.

19. Asghar A, Narayan RK, Pushpa NB, Patra A, Ravi KS, Tubbs RS. Exploring the variations of the pancreatic ductal system: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Anat Cell Biol. 31 Mart 2024;57(1):31-44.

20. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. [Figure, The Pancreas, The pancreatic duct,...] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 19 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/figure/article-26567.image.f1/

21. Kamel-ElSayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. StatPearls; 2023. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/.

22. O'Toole TJ, Sharma S. StatPearls [İnternet]. StatPearls Yayıncılık; Define Adası (FL): 24 Temmuz 2023. Fizyoloji, Somatostatin.

23. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Ekzokrin transplantasyon: prevalans, tanı ve tedavi. Clin Exp Gastroenterol. 2019; 12 :129-139.

24. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut. Temmuz 2005;54(Suppl 6):1-28.

25. Yazıhan N. Ekzokrin pankreas Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4045/mod_resource/content/0/NYAZIHANek zokrin%20pankreas%20fizyolojisi%20ve%20fizyopatolojisi.pdf.

26. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion.Curr Opin Gastroenterol. 2013;29(5):517-22.

27. Patra PS, Das K. Longer-term outcome of acute pancreatitis: 5 years follow-up. JGH Open. 2021;5(12):1323-7.

28. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Apr 5. Acute Pancreatitis. In: StatPearls [Internet].

29. Garg PK, Singh VP. Organ Failure due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. Gastroenterology. Mayıs 2019;156(7):2008-23.

30. Bazerbachi F, Haffar S, Hussain MT, Vargas EJ, Watt KD, Murad MH, Chari S, Abu Dayyeh BK. İnterferon-α veya pegile interferon-α ile ilişkili akut pankreatitin sistematik incelemesi: Olası veya kesin nedensellik? Pankreatoloji. 2018 Ekim; 18 (7):691-699.

31. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, vd. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. Eylül 2016;1(1):45-55.

32. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, vd. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 01 Ocak 2022;162(1):122-34.

33. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, vd. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 01 Mart 2024;119(3):419-37.

34. Çavuş B, Karaca Ç. Safra taşı hastalığı. İç Hastalıkları Dergisi. 2013;20(4):151–160.

35. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. Aliment Pharmacol Ther. Kasım 2003;18 Suppl 3:49-53.

36. Angelico M, Gandin C, Canuzzi P, Bertasi S, Cantafora A, De Santis A, vd. Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. Hepatol Baltim Md. Kasım 1991;14(5):768-75.

37. Paumgartner G, Sauerbruch T. Gallstones: pathogenesis. Lancet Lond Engl. 02 Kasım 1991;338(8775):1117-21.

38. Leopold GR, Amberg J, Gosink BB, Mittelstaedt C. Gray scale ultrasonic cholecystography: a comparison with conventional radiographic techniques. Radiology. Kasım 1976;121(2):445-8.

39. Chak A, Hawes RH, Cooper GS, Hoffman B, Catalano MF, Wong RC, vd. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. Gastrointest Endosc. Mayıs 1999;49(5):599-604.

40. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kobari M. Akut nekrotizan pankreatitin cerrahi yönleri ve yönetimi: Japonya'da kooperatif bir ulusal anketin son sonuçları. Pankreas. 1998;16:3I6–22. doi: 10.1097/00006676-199804000-00018.

41. Opie E. Akut hemorajik pankreatitin etiyolojisi. Johns Hopkins Hosp Boğası. 1901;121:182–8.

42. Sugawa C, Park DH, Lucas CE, Higuchi D, Ukawa K. Oddi sfinkter darlığı için endoskopik sfinkterotomi. Surg Endosc. 2001;15:1004–7. doi: 10.1007/s004640080135.

43. Yadav D, Lowenfels AB. Pankreatit ve pankreas kanseri epidemiyolojisi. Gastroenteroloji. 2013 Haziran; 144 (6):1252-61.

44. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Akut pankreatit. Lancet. 2015 Temmuz 04; 386 (9988):85-96.

45. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. Nature. Mayıs 2018;557(7705):351-8.

46. Nordback I, Paajanen H, Pandol S. How Alcohol Induces Human Acute Alcoholic Pancreatitis—Problem Solved? Am J Pathol [Internet]. 17 Nisan 2025 [a.yer 21 Ağustos 2025];0(0). Erişim adresi: https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(25)00115-4/fulltext

47. Baranyai T ve diğerleri. Hipertrigliseridemi, akut pankreatitin daha şiddetli seyrine neden olur. Klinik Lipidoloji. 2012;7(6):731–6.

48. Zhou J, Wang Z, Liu Q, Cao L, de-Madaria E, Capurso G, vd. Triglyceride-lowering therapies in hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis in China: a multicentre prospective cohort study. BMC Med. 15 Kasım 2024;22:535.

49. Tun-Abraham ME, Obregón-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jiménez J. [Acute pancreatitis associated with hypercalcaemia]. Cir Cir. 2015;83(3):227-31.

50. Haverback BJ, Dyce B, Bundy H, Edmondson HA. Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. Am J Med. Eylül 1960;29:421-33.

51. Fayaz A, Shah AH, Khan MA, Parveen S. Multiple Myeloma Presenting as Hypercalcemia-Induced Acute Severe Pancreatitis: A Case Report. Gastro Hep Adv. 2025;4(8):100549.

52. Mukai S, Takeyama Y, Itoi T, Ikeura T, Irisawa A, Iwasaki E, vd. Clinical Practice Guidelines for post-ERCP pancreatitis 2023. Dig Endosc. 2025;37(6):573-87.

53. Hubert MO, Mayerle J, Sirtl S. [Pancreatitis from drugs-Drugs for treatment of pancreatitis]. Inn Med Heidelb Ger. Mayıs 2025;66(5):524-32.

54. Rünzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. Pancreas. Temmuz 1996;13(1):100-9.

55. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med. 08 Nisan 2013;173(7):534-9.

56. Ayoub M, Chela H, Amin N, Hunter R, Anwar J, Tahan V, vd. Pancreatitis Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonists, Considered as a Single Class, in a Comorbidity-Free Subgroup of Type 2 Diabetes Patients in the United States: A Propensity Score-Matched Analysis. J Clin Med. 01 Şubat 2025;14(3):944.

57. Basyal B, Sharma M, Goosenberg E. Autoimmune Pancreatitis. 2025 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809604.

58. Whitcomb DC. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. Gastroenterology. Haziran 2013;144(6):1292-302.

59. Toraman Ö, Arslan M, Balamtekin N, Arda KN. Pankreas Başında Kitle Görünümü ile Prezente Olan Akut Pankreatitli Bir Adölesan Hasta. | EBSCOhost [İnternet]. C. 30. 2021 [a.yer 21 Ağustos 2025]. s. 239. Erişim adresi: https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.5336%2Fpediatr.2021-82225?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.5336%2Fpediatr.2021-82225

60. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. Frontline Gastroenterol. Temmuz 2019;10(3):292-9.

61. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. Aliment Pharmacol Ther. Eylül 2013;38(5):539-48.

62. Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology. Nisan 1991;38(2):97-100.

63. Trikudanathan G, Yazici C, Phillips AE, Forsmark CE. Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 01 Eylül 2024;167(4):673-88.

64. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, vd. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. Şubat 2006;13(1):25-32.

65. Grinblatt JA. Measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. N Engl J Med. 06 Kasım 1997;337(19):1394-5.

66. Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. Aralık 1993;88(12):2051-5.

67. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 15 Mart 1990;187(3):243-54.

68. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. Haziran 2002;97(6):1309-18.

69. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. Ekim 1994;89(10):1863-6.

70. Bortoff GA, Chen MY, Ott DJ, Wolfman NT, Routh WD. Gallbladder stones: imaging and intervention. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2000;20(3):751-66.

71. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology. Haziran 2002;223(3):603-13.

72. Spanier BWM, Nio Y, van der Hulst RWM, Tuynman H a. RE, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. 2010;10(2-3):222-8.

73. Piironen A, Kivisaari R, Kemppainen E, Laippala P, Koivisto AM, Poutanen VP, vd. Detection of severe acute pancreatitis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2000;10(2):354-61.

74. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, vd. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. Gastroenterology. Mart 2004;126(3):715-23.

75. Hazem ZM. Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc. Temmuz 2009;15(3):147-55.

76. Ong Y, Shelat VG. Ranson score to stratify severity in Acute Pancreatitis remains valid - Old is gold. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. Ağustos 2021;15(8):865-77.

77. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. Crit Care Med. Ekim 1999;27(10):2272-83.

78. Larvin, M. Klinik şiddet ve prognozun değerlendirilmesi Beger, HG · Warshaw, AL · Buchler, MW ... (Editörler) Pankreas Blackwell Bilim, Oxford, 1998; 489-502.

79. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. J Gastroenterol Hepatol. Eylül 2017;32(9):1649-56.

80. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut. Aralık 2008;57(12):1698-703.

81. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 19 Haziran 2015;10(6):e0130412.

82. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut. Mayıs 2014;63(5):818-31.

83. Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, Calviño-Suarez C, Lariño-Noia J, Iglesias-Garcia J, vd. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. Temmuz 2019;64(7):1985-2005.

84. Song Y, Lee SH. Recent Treatment Strategies for Acute Pancreatitis. J Clin Med. 08 Şubat 2024;13(4):978.

85. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.

86. Eckerwall GE, Tingstedt BBA, 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 Edinb Scotl. Aralık 2007;26(6):758-63.

87. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, vd. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic

review and study level meta-analysis. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al. Nisan 2018;18(3):253-62.

88. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, vd. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. United Eur Gastroenterol J. Şubat 2018;6(1):63-72.

89. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol. Mart 2011;46(3):261-70.

90. Lee PJW, Bhatt A, Lopez R, Stevens T. Thirty-Day Readmission Predicts 1-Year Mortality in Acute Pancreatitis. Pancreas. Nisan 2016;45(4):561-4.

91. Zhu J, Wu L, Wang Y, Fang M, Liu Q, Zhang X. Predictive value of the Ranson and BISAP scoring systems for the severity and prognosis of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 30 Nisan 2024;19(4):e0302046.

92. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? Dig Dis Sci. Kasım 2001;46(11):2470-4.

93. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? Pancreatology. 01 Temmuz 2016;16(4):469-76.

94. Bilal M, Kline KT, Trieu JA, Saraireh H, Desai M, Parupudi S, vd. Trends in same-admission cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute gallstone pancreatitis: A nationwide analysis across a decade. Pancreatology. 01 Haziran 2019;19(4):524-30.

95. Li S, Gao L, Gong H, Cao L, Zhou J, Ke L, vd. Recurrence rates and risk factors for recurrence after first episode of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 01 Ekim 2023;116:72-81.

96. Hajibandeh S, Jurdon R, Heaton E, Hajibandeh S, O'Reilly D. The risk of recurrent pancreatitis after first episode of acute pancreatitis in relation to etiology and severity of disease: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(10):1718-33.

97. Hart PA, Bradley D, Conwell DL, Dungan K, Krishna SG, Wyne K, vd. Diabetes Mellitus following Acute Pancreatitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. Ağustos 2021;6(8):668-75.