

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

AKUT PANKREATİT HASTALARINDA SERUM SuPAR (ÇÖZÜNÜR ÜROKİNAZ
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR) DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HİLAL YANAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

AKUT PANKREATİT HASTALARINDA SERUM SuPAR (ÇÖZÜNÜR ÜROKİNAZ
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR) DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HİLAL YANAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MURAT BIYIK

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gosteren, tecrubesini ve zamanını paylaőmakta tereddüt etmeyen tez danıőmanı sayın hocam Prof. Dr. Murat BIYIK'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana her daim yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Muharrem KESKİN'e

Tezimi hazırlarken destekleri ile yanımda olan Araő. Gör. Dr. Hülya DUMAN'a, Araő. Gör. Dr. Cemile Feyza ELBİSTAN'a, Araő. Gör. Dr. Halil İbrahim BAYRAKTAR'a, Araő. Gör. Dr. Seda ÇOBAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőtığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla bana her zaman güç veren ve her zaman yanımda olan sevgili annem, babam, kardeőime en içten saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

DR. HİLAL YANA

KONYA,2023

ÖZET

Akut Pankreatit Hastalarında Serum SuPAR (Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör) Düzeyi ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Dr. Hilal YANAÇ, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023

Amaç: Akut pankreatit (AP) şiddetli karın ağrısına, pankreatik nekroza ve çoklu organ disfonksiyonuna neden olabilen, %1-5'lik bir mortalite oranına sahip, pankreasın yaygın inflamatuvar bir hastalığıdır. Hafif AP (MAP), organ yetmezliği olmaması ve lokal veya sistemik komplikasyon olmaması ile karakterizedir. Orta şiddetli AP (MSAP), geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ya da lokal, sistemik komplikasyonların olmasıdır. Şiddetli AP (SAP) bir veya daha fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği (48 saatten uzun süren) gelişmesidir. SuPAR proteini hücre yüzeyinden ayrıldıktan sonra kanda ve diğer organik sıvılarda bulunur. Hücre adezyonu, migrasyon, kemotaksis, proteoliz, immün aktivasyon, doku yeniden şekillenmesi, invazyon ve sinyal transdüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli immünolojik fonksiyonlarda yer alır. Çalışmamızda AP hasta grubu şiddetine göre sınıflanıp, serum SuPAR düzeyi ile AP şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 30.10.2021 ve 30.06.2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran 18-80 yaş arası 130 akut pankreatitli ve 50 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Hastalar demografik özellikleri, hastalığın etiyojisi, laboratuvar parametreleri ve Atlanta sınıflamasına göre gruplandırıldı. Akut pankreatitli hastalar MAP, MSAP ve SAP olarak sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol grubu serum SuPAR düzeylerine göre değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 130 AP hastası ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların %53,1'i (n=69) kadın, %46,9'u (n=61) erkekti. Kontrol grubunun %54'ü (n=27) kadın, %46'sı (n=23) erkekti. AP hastalarının yaş ortalaması $55,53 \pm 18,01$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,20 \pm 6,6$ yıl olarak tespit edildi. AP hastalarında etiyojik sebepler incelendiğinde %76,9 (n=100) ile safra taşı ilk sırada yer almaktaydı. AP hastalarının %20'sinde (n=26) AKI (Akut Kidney Injury) geliştiği saptandı. AKI saptanan hastaların %84,6'sı (n=22) evre 1 olarak bulundu.

AP grubunda hematolojik parametrelerden lökosit, nötrofil, RDW (Eritrosit dağılım genişliği) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,001$); lenfosit, hematokrit (Hct), platelet (PLT) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,038$). Evreden

bağımsız olarak SuPAR düzeyi AP hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Hasta grubunda NLR (Nötrofil Lenfosit Oranı), PLR (Platelet Lenfosit Oranı), SII İndeks (Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi), SIRI (Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Hasta grubunda CRP (C reaktif protein), AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz), LDH (Laktat dehidrogenaz), amilaz, lipaz, glukoz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

Hastaların %51,6'sında ($n=67$) hafif şiddette AP, %44,6'sında ($n=58$) orta şiddetli AP, %3,8'inde ($n=5$) SAP saptandı. Hafif, orta ve şiddetli AP karşılaştırılmasında yatış süresi, lökosit, nötrofil, monosit, CRP, kreatinin, kalsiyum, SuPAR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,021$, $p=0,016$, $p=0,015$, $p=0,014$, $p=0,026$, $p=0,028$).

SuPAR ile Ranson skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,183$, $p=0,037$). SuPAR ile Bısap skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,193$, $p=0,028$). SuPAR ile Atlanta sınıflaması arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,263$, $p=0,002$). SuPAR ile AKI arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,288$, $p=0,001$). SuPAR ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,183$, $p=0,037$). SuPAR'ın SAP'ı öngörmedeki yerini belirlemek için ROC eğrisinin altında kalan alan hesaplandı; $AUC=0,687$, $p=0,15$ olarak sonuçlandı. İnflamatuar biyobelirteç olarak SuPAR düzeyinde hastalık şiddeti ile artış tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda AP şiddeti ile artan serum SuPAR düzeyleri, SuPAR'ın AKI ile korelasyonu umut vadedicidir. Ancak çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olup daha geniş hasta popülasyonununun yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü (SuPAR), AKI (Acute Kidney Injury)

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Serum SuPAR (Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor) Levels and Disease Severity in Acute Pancreatitis Patients

Dr. Hilal YANAÇ, Specialty Thesis, Konya, 2023

Objective: Acute pancreatitis (AP) is a diffuse inflammatory disease of the exocrine pancreas that can cause severe abdominal pain, pancreatic necrosis and multiple organ dysfunction, with a mortality of 1-5%. Mild AP (MAP) is characterized by the absence of organ failure and no local or systemic complications. Moderate AP (MSAP) is characterized by transient organ failure (resolves within 48 hours) or local or systemic complications. Severe AP (SAP) is characterized by the development of permanent organ failure (lasting longer than 48 hours) involving one or more organs. SuPAR protein is found in blood and other organic fluids after leaving the cell surface. It is involved in various immunological functions including cell adhesion, migration, chemotaxis, proteolysis, immune activation, tissue remodeling, invasion and signal transduction. In our study, we aimed to classify the AP patient group according to severity and to evaluate the relationship between serum suPAR levels and AP severity.

Materials and Methods: Our study was conducted with 130 patients with acute pancreatitis aged 18-80 years and 50 healthy volunteers admitted to our hospital between 30.10.2021 and 30.06.2022. Patients were grouped according to demographic characteristics, etiology of the disease, laboratory parameters and Atlanta classification. Patients were classified as MAP, MSAP and SAP. Patient and control groups were evaluated according to serum suPAR levels. Statistical analysis of the data obtained was performed.

Results: In this study conducted at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital, 130 FP patients and 50 healthy individuals were included. Among the patients, 53.1% (n=69) were female and 46.9% (n=61) were male. In the control group, 54% (n=27) were female and 46% (n=23) were male. The mean age of the acute pancreatitis patients was 55.53 ± 18.01 years and the mean age of the control group was 51.20 ± 6.6 years. When the etiologic causes were analyzed in AP patients, gallstones were ranked first with 76.9% (n=100). AKI (Acute kidney injury) developed in 20% (n=26) of AP patients. Of the patients with AKI, 84.6% (n=22) were found to be stage 1.

Among the hematologic parameters, leukocyte, neutrophil, and RDW (Erythrocyte distribution width) values were statistically significantly higher ($p < 0.001$) and lymphocyte, hematocrit (Hct), and platelet (PLT) values were statistically significantly lower in the AP

group compared to the control group (p values, respectively $p < 0.001$, $p = 0.011$, $p = 0.038$). Regardless of the stage, suPAR level was not statistically significant in the AP patient group compared to the control group, but it was found to be higher in the patient group compared to the control group. NLR (neutrophil to lymphocyte ratio), PLR (platelet to lymphocyte ratio), SII Index (systemic immune inflammation index), SIRI (systemic immune response index) values were statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$). CRP (c reactive protein), AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase), LDH (lactate dehydrogenase), amylase, lipase, glucose values were statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$).

Mild AP was found in 51.6% ($n = 67$), moderate AP in 44.6% ($n = 58$) and SAP in 3.8% ($n = 5$) of the patients. Statistically significant differences were found in length of hospitalization, leukocyte, neutrophil, monocyte, CRP, creatinine, calcium, suPAR values when comparing mild, moderate and severe AP (p values respectively $p < 0.001$, $p = 0.006$, $p = 0.006$, $p = 0.021$, $p = 0.016$, $p = 0.015$, $p = 0.014$, $p = 0.026$, $p = 0.028$).

There was a significant positive correlation between SuPAR and Ranson score ($r = 0.183$, $p = 0.037$). There was a significant positive correlation between SuPAR and Bisap score ($r = 0.193$, $p = 0.028$). There was a significant positive correlation between SuPAR and Atlanta classification ($r = 0.263$, $p = 0.002$). There was a statistically significant positive correlation between SuPAR and AKI ($r = 0.288$, $p = 0.001$). There was a significant positive correlation between SuPAR and length of hospitalization ($r = 0.183$, $p = 0.037$). The area under the ROC curve was calculated to determine the role of SuPAR in predicting SAP; $AUC = 0.687$, $p = 0.15$. SuPAR level as an inflammatory biomarker increased with disease severity, but no statistically significant results were obtained.

Conclusion: In our study, serum suPAR levels increased with AP severity and the correlation of suPAR with AKI is promising. However, the number of patients in our study was limited and studies with a larger patient population are needed.

Keywords: Acute Pancreatitis, Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (SuPAR), AKI (Acute Kidney Injury)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR	ix
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PANKREASIN YAPISI VE FONKSİYONU	2
2.2 AKUT PANKREATİT.....	4
2.2.1 Akut Pankreatit Patogenezi	4
2.2.2 Akut Pankreatitte Etiyolojiler ve Sınıflandırma.....	5
2.2.3 Akut Pankreatitte Klinik Semptom ve Bulgular	6
2.2.4 Akut Pankreatitte Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri.....	7
2.2.5 Akut Pankreatit Sınıflandırılması ve Skorum Sistemleri	9
2.2.6 Akut Pankreatit Komplikasyonları.....	14
2.2.7 Akut Pankreatit Tedavisi.....	15
2.3 SuPAR.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Çalışma Dizaynı ve Örneklemin Belirlenmesi.....	20
3.2 Verilerin Analizi.....	20
3.3 Çıkar Çatışması	21
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇ	46
7.KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

- ABH:** Akut Böbrek Hasarı
AKI: Akut Kidney Injury
ALT: Alanin Transaminaz
ANC: Akut Nekrotik Koleksiyon
AP: Akut Pankreatit
APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
AST: Aspartat Transaminaz
BISAP: Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BUN: Kan Üre Azotu
CA: Kalsiyum
CASR: Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CRP: C Reaktif Protein
CTFR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
CTRC: Kimotripsin C
CTSI: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
DM: Diabetes Mellitus
ECM: Hücre Dışı Matriks
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
FNA: İnce İğne Aspirasyonu
FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GPI: Glikozil Fosfatidilinozitol
HCT: Hematokrit
HT: Hipertansiyon
IL-8: İnterlökin-8
IL-6: İnterlökin-6
IV: İntravenöz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz
MAP: Hafif Akut Pankreatit
MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSAP: Orta Şiddetli Akut Pankreatit
NFKB: Nükleer Faktör Kappa B
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
NP: Nekrotizan Pankreatit
PLR: Platelet Lenfosit Oranı
PLT: Platelet
PRSS1: Serin Protez 1 Geni
RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği
SAP: Şiddetli Akut Pankreatit
SII İNDEKS: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeks
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SIRI: Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi
SPINK1: Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1
SUPAR: Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör
TG: Trigliserit
TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör -a
UPA: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
UPAR: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör
USG: Ultrasonografi
WON: Duvarlı Nekroz

TABLolar

Tablo 1. Akut Pankreatitin Etiyolojik Sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Atlanta Sınıflandırması-1992.....	9
Tablo 3. Revize Atlanta Sınıflandırması-2012.....	10
Tablo 4. Modifiye Marshall Skorlama Sistemi	10
Tablo 5. Ranson Kriterleri.....	11
Tablo 6. BISAP Skorlaması	11
Tablo 7. SIRS Kriterleri	12
Tablo 8. Balthazar Skorlaması	13
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Dağılımı	22
Tablo 10. AP Hastalarında Eşlik Eden Ek Hastalıkların Dağılımı.....	23
Tablo 11. AP Hastalarında Etiyolojik Özelliklerin Dağılımı	23
Tablo 12. AP Hastalarında AKI Gelişimi	24
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında SuPAR ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması ..	25
Tablo 15. AP Şiddetinin Atlanta Sınıflaması ile Değerlendirilmesi	26
Tablo 16. Hafif, Orta ve Şiddetli AP Grupları Arasındaki Ölçümlerin Karşılaştırılması	26
Tablo 17. Orta Şiddetli AP ve Şiddetli AP Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 18. Hafif AP ve Şiddetli AP Ölçümlerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 19. Hafif AP ve Orta Şiddetli AP Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 20. SuPAR ile Ranson Skoru, Bısap Skoru, Atlanta Sınıflaması, CRP ve AKI Arasındaki İlişki	30
Tablo 21. Yatış Süresi ile SuPAR, NLR, PLR, CRP, SII İndeks, SIRI Arasındaki İlişki	30

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pankreasın Anatomik Yerleşimi	3
Şekil 2. Pankreasın Duktal Sistemi	3
Şekil 3. UPAR Yapısının Şematik Gösterimi, Bölünme Mekanizması ve SuPAR Oluşumu..	18
Şekil 4. Yatış Süresi ile SuPAR Düzeyi Arasındaki İlişkiye Ait Nokta-Saçılım Grafiği	32
Şekil 5. AKI ile SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi.....	32
Şekil 6. Pankreatit – SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi.....	33
Şekil 7. SII İndeks ve SIRI ile SAP Korelasyon Analizi	33
Şekil 8. SII İndeks ve SIRI ile AKI Korelasyon Analizi.....	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) şiddetli karın ağrısına, pankreatik nekroza ve kalıcı organ yetmezliğine yol açabilen çoklu organ disfonksiyonuna neden olan, %1-5'lik bir mortaliteye sahip ekzokrin pankreasın yaygın inflamatuvar bir hastalığıdır. Genel olarak, yılda 100.000 nüfus başına 30-40 vakalık küresel bir insidansa sahiptir [1].

2012 yılında yeniden düzenlenen Atlanta sınıflamasına göre AP şiddetine göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif AP (MAP), organ yetmezliği olmaması ve lokal veya sistemik komplikasyon olmaması ile karakterizedir. Orta şiddetli AP (MSAP), geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir) ya da lokal, sistemik komplikasyonların olmasıdır. Şiddetli AP (SAP) bir veya daha fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği (48 saatten uzun süren) gelişmesidir [2].

AP'li hastaların yaklaşık %15-20'sinde MSAP veya SAP gelişir, komplikasyonlarla birlikte hastanede kalış süresinde, mortalitede artışa neden olur. AP şiddetinin belirlenmesi AP yönetiminde önem arz etmektedir [3].

AP'nin ciddiyetini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (APACHE II, Bısap, Ranson skoru). Ancak, birçok parametrenin pratik kullanımında zorluklar ve sınırlamalar vardır [4].

SuPAR (Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör) çeşitli immünolojik olarak aktif hücrelerde eksprese edilen ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün (UPAR) çözünür formudur. Enflamatuvar uyarı yoluyla UPAR, proteazlar tarafından hücre yüzeyinden, çözünür formu olan SuPAR'a bölünür. SuPAR kanda, idrarda ve beyin-omurilik sıvısında saptanabilir. Farklı enfeksiyon türlerinin veya çeşitli tümörlerin neden olduğu bağışıklık sisteminin artan aktivasyonu, vücut sıvılarında SuPAR düzeylerinin artışına neden olur [5].

Çalışmamızda AP hastalığının şiddeti belirlenip serum SuPAR düzeyi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

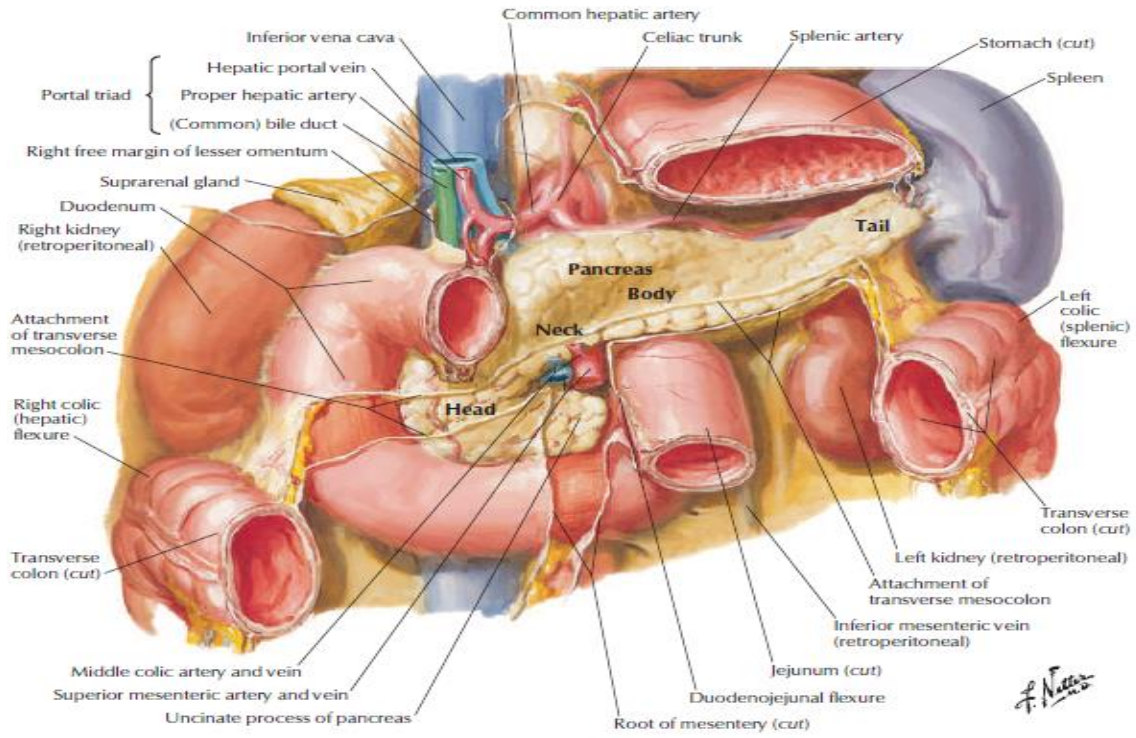
2.1 PANKREASIN YAPISI VE FONKSİYONU

Pankreas, yetişkinlerde 14-20 cm uzunluğunda ve ortalama 100 g ağırlığa sahip bir organdır. Pankreasın belirgin lobülasyonu, ana tükürük bezlerinininkine benzer. Bazı patolojik durumlarda, özellikle pankreatit tablosunda kaybolabilen karakteristik bir özelliktir [6].

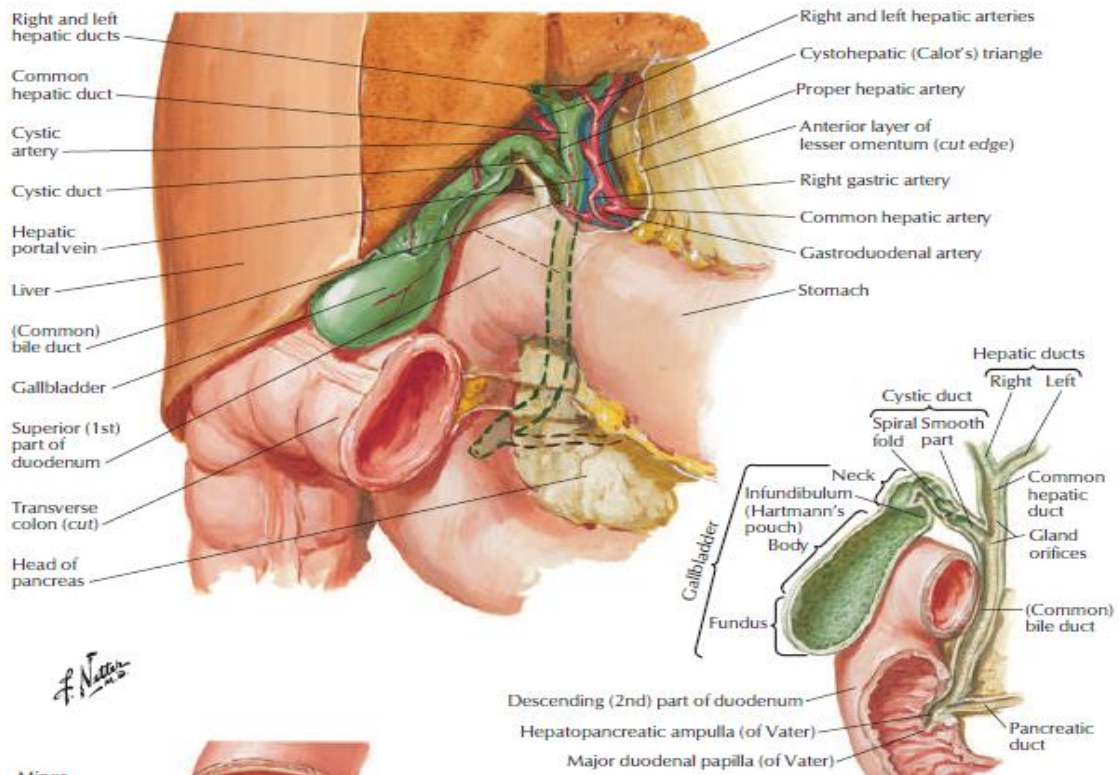
Pankreas üç ana anatomik bölgeye ayrılır. Pankreas başı superior mezenterik ve portal venlerin birleştiği sınırın sağında yer alır. Pankreas gövdesi superior mezenterik venin sol kenarı ile aortun sol sınırı arasında yer alır. Pankreatik kuyruk ikinci bölgeden dalağın hilusuna kadar uzanır. Pankreas boynu, pankreasın ön-arka boyutu 1-2 cm olan ve pankreas başı ile gövdesini birbirine bağlayan daha dar kısmıdır. Pankreas boynu mezenterik kan damarlarını anterior olarak geçer ve genellikle pankreatoduodenektomi için cerrahi transeksiyonun yapıldığı yeri temsil eder. Pankreas başı, 3,5-5,5 cm'lik ön-arka boyutuyla pankreasın en kalın kısmıdır. Unsinat proses, pankreas başının sol-lateral yönünden çıkıntı yapan ve mezenterik damarların arkasına tutunan küt bir uzantısıdır [6].

Bezin ana kanalı olan Wirsung kanalı, bez boyunca uzanır ve genellikle ortak safra kanalının sonlanımıyla birleşerek duodenumun ikinci kısmında mukozanın posteromedial tarafına açılan ampulla vateriyi oluşturur. Aksesuar pankreas kanalı olan Santorini kanalı, başın üst kısmından geçer ve ana kanalın açıklığının yaklaşık 2 cm proksimalinde minör papillada duodenal mukozaya açılır [7].

Pankreas, karın boşluğunun suprakolik bölümünde yer alan retroperitoneal bir organdır. Esas olarak bir ekzokrin bezi olmasına rağmen, aynı zamanda önemli endokrin fonksiyonları da yerine getirir. Ekzokrin pankreas sindirim enzimlerini salgılar. Bunlar pankreatik asinüsler tarafından üretilir ve sonunda duodenumun ikinci kısmına açılan duktal sisteme salınır. Pankreasın endokrin bileşeni Langerhans adacıkları ile temsil edilir. Adacıklar, mikroskobik hücre koleksiyonları olup salgıları pro-insülin ve glukagonu içerir, karbonhidrat metabolizmasında hayati öneme sahip hormonları salgılar [7].



Şekil 1. Pankreasın Anatomik Yerleşimi [8]



Şekil 2. Pankreasın Duktal Sistemi [8]

2.2 AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit (AP), şiddetli karın ağrısına, pankreatik nekroza ve kalıcı organ yetmezliğine yol açabilen çoklu organ disfonksiyonuna neden olan, %1-5'lik bir mortaliteye sahip ekzokrin pankreasın yaygın inflamatuvar bir hastalığıdır. Genel olarak, yılda 100.000 nüfus başına 30-40 vakalık küresel bir insidansa sahiptir [1].

AP'nin klinik tanısı hasta semptomlarına, fizik muayene bulgularına, laboratuvar tetkiklerine ve radyolojik bulgulara dayanır. AP tanısı için üç ana özellikten ikisi gerekir; akut pankreatite özgü karın ağrısı, serum amilazı ve/veya lipazı normalin üç katından fazla veya eşit değerde olması ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında akut pankreatit bulgusu saptanması [8].

Hastalık ağırlıklı olarak orta ve ileri yaştaki kişileri etkiler. Erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur [9].

AP artan insidansı ile hastaneye yatışlarda en sık görülen gastrointestinal soruna öncülük etmektedir. Olguların çoğunda hafif ve sınırlı bir seyir gösterir. AP'nin seyri sırasında ciddi bir hastalık olan nekrotizan pankreatit (NP) gelişebilir. NP yaygın olarak, enfekte olan pankreas ve peripankreatik dokuları içeren nekroz olarak kendini gösterir. NP sekonder enfeksiyon gelişimi, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [10].

2.2.1 Akut Pankreatit Patogenezi

AP'deki başlatıcı olay, asiner hücre hasarı ve zimojen granüllerinin bozulmuş salgısından kaynaklanır ve hücre dışı nöral ve vasküler mekanizmaların yanı sıra hücre içi mekanizmaları (hücre içi enzim aktivasyonu, kalsiyum birikimi ve ısı şoku protein aktivasyonu gibi) içerir. Artan kalsiyum geçişleri, zimojen ve lizozom granüllerinin ortak lokalizasyonunu ve tripsinojenin tripsine erken dönüşümünü güçlendirir. Asiner hücre hasarı yoluyla AP'ye neden olabilecek ilaçlar arasında azotiopurin, kortikosteroidler ve tiyazid grubu diüretikler bulunur [11].

Etanol kaynaklı pankreatit farklı patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Etanol, asiner hücre için doğrudan toksiktir, iltihaplanmaya ve zar tahribatına yol açar. Etanolün pankreatik duktal basınç artışına neden olarak pankreas içi enzimatik aktivasyonu arttırdığına dair kanıtlar da vardır [11].

Mikrovasküler değişiklikler pankreatik vasküler geçirgenliğin artmasına, ödem, kanama ve pankreatik nekroza neden olur. Bu hipotezler, AP'de enflamatuvar yanıtın önemli

aktivatörleri olan tümör nekrozis faktörü-a (TNF-a) ve interlökin-6 (IL-6) gibi moleküler terapötik hedeflerin saptanmasına yol açmıştır [11].

Pankreasta NFκB (Nükleer faktör kappa B) aktivasyonu, sistemik inflamatuvar yanıtı da içeren pankreatit tablosu ile sonuçlanmıştır. NFκB p50 prekürsör proteininin pankreasa özgü olmayan delesyonu sonucu azalmış bir pankreatit tablosu gelişmiştir. Bu sonuçlar, intra-asiner NFκB aktivasyonunun, lokal inflamasyon ve sistemik inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere pankreatitin inflamatuvar yanıtını indüklemek için yeterli olduğunu ortaya koymaktadır [12].

2.2.2 Akut Pankreatitte Etiyolojiler ve Sınıflandırma

AP'nin en yaygın nedenleri arasında safra taşları, alkol kullanımı ve hipertrigliseridemi bulunur. AP'nin her bir etiyojisinin görülme oranı, coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik duruma göre değişir [13]. Sigara, glisemik indeksi yüksek gıdalar, abdominal obezite pankreatit riskini artırır; ileri yaş ve obezite şiddetli hastalık riskini de artırır. Sebze tüketimi, lifli gıdalar, statin kullanımı pankreatit riskini azaltabilir, kahve tüketimi non-biliyer pankreatit riskini azaltabilir [14].

Tablo 1. Akut Pankreatitin Etiyolojik Sınıflandırması [16]

Etiyoloji	Örnekler	Klinik Veriler
Safra taşı	Yok	Normal üst sınırın 3 katından fazla ALT saptanması biliyer AP'yi gösterir.
Alkol	Yok	>5 yıl boyunca, günde 100 gramdan fazla alkol alımı
Travma	<ul style="list-style-type: none">• ERCP• FNA ile EUS• Aort cerrahisi• Pankreas rezeksiyonu	İşlemleri takiben gelişen pankreatit
Premalign ve malign durumlar	<ul style="list-style-type: none">• İntraduktal papiller müsinöz neoplazm• Duktal adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan idiyopatik ataklarla önceden var olan kist; önceden kronik pankreatit öyküsü olmayan hastada dilate pankreas kanalı• Kanal dilatasyonu yapan kitle; kilo kaybı; diyabet tanısı olması
Metabolik	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliseridemi• Hiperkalsemi	<ul style="list-style-type: none">• Trigliserit düzeyi >1000 mg/dl• Saptanan başka bir neden yokken yüksek kalsiyum düzeyi

Genetik	PRSS1, SPINK1, CTFR, CASR, CTRC	Birinci derece akrabada pankreatit veya pankreas kanseri öyküsü; pankreatit başlangıcı <30 yaş
Otoimmün pankreatit	Yok	Klinik olarak pankreatik kitle olsun ya da olmasın tıkanma sarılığı ile görülen, histolojik olarak lenfositik bir infiltrat ve fibrozis saptanan, steroidlere iyi yanıt veren pankreatit şeklidir [15].
İlaçlar	Meselamin Furosemid Azotiopurin Losartan	Diğer nedenler dışlandığında, hasta ilaç kullanıyor ve ilaca maruziyet ile akut pankreatit arasında geçici bir ilişki saptanmışsa
Enfeksiyonlar	Viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar	Pankreatit; enfeksiyonun diğer klinik özellikleri sonucunda ortaya çıktığında
İdiyopatik	Yok	Diğer nedenler dışlandığında

AP'nin en yaygın nedenleri safra taşı ile safra yolu tıkanıklığı (vakaların %40'ına kadar) ve alkol kullanımıdır (vakaların %35'ine kadar). Mekanik olarak, safra taşının pankreatik kanalı tıkanması, pankreatik sekresyonun tıkanmasına ve lizozomal disfonksiyona yol açarak hasara ve inflamatuvar yanıtı neden olur. Alkol kötüye kullanımı, en belirgin asiner hücreler olmak üzere çeşitli pankreatik hücreler üzerinde toksik etki gösterir, toksik metabolit oluşumuna ve asiner hücre hasarına yol açan sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur [16].

Hipertrigliseridemi, AP'nin yaygın olmayan ancak iyi bilinen bir nedenidir, %2-4'lük insidansa sahiptir. Ulusal kolesterol eğitim programı trigliserit (TG) seviyesini normal (<150 mg/dl), sınırda yüksek (150-199 mg/dl), yüksek (200-499 mg/dl) ve çok yüksek (>500 mg/dl) olarak sınıflandırır. Tipik olarak, >1000 mg/dl TG düzeyleri AP ile ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte, AP'nin oluşabileceği seviye bilinmemektedir ve kişilere göre değişir [17].

2.2.3 Akut Pankreatitte Klinik Semptom ve Bulgular

Akut karın ağrısı AP'li hastalarda hastaneye yatışların önde gelen semptomu ve başlıca nedenidir [18]. Çoğu hasta, genellikle epigastriumda yer alan akut başlangıçlı üst karın ağrısı ile başvurur. Ağrının şiddeti ilk birkaç saatte artar, saatlerce devam edebilir. Ağrı, pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle yaygın olarak sırta yayılır. Göğüse, omuzlara ve alt karına da yayılabilir. Ağrı çok şiddetli olabilir ve narkotik analjeziklere bile yanıt vermeyebilir. Bazı hastalarda öne eğilip dizleri yukarı doğru çekmekle ağrı azalabilir. Hafif

pankreatitli hastalarda ağrı genellikle hafifler ve tekrar etmez. SAP'da ağrı günlerce devam edebilir ve peritonit gelişirse yaygınlaşabilir [19].

Mide bulantısı ve kusma, AP'nin diğer yaygın semptomlarıdır. Bazı hastalarda abdominal distansiyona ve kusmaya neden olabilen lokalize veya yaygın paralitik ileus gelişebilir. Ateş önemli bir bulgudur. Hastalığın başlangıcında 39°C'ye kadar çıkabilen, birkaç gün sürebilen ateş gelişebilir. Normal enflamatuvar yanıtın bir parçası olarak sitokin salınımına bağlı olabilir ya da pankreatik nekroz gibi komplike pankreatiti temsil edebilir. Safra taşı kaynaklı AP'li hastalarda ateş, akut kolanjite bağlı olabilir ve acil biliyer drenaj gerektirir [7], [15].

Hastalarda genellikle hipovolemi bulguları vardır ve taşikardik, takipneik olabilirler. Azalmış solunum sesleri ilk tanıda nadiren mevcut olabilen bir plevral efüzyonu düşündürür. AP'li hastalar dispneik olabilir ve solunum yetmezliğine gidebilir. Deliryum, konfüzyon gelişebilir ve nadiren komaya girebilirler. Nörolojik belirtiler; hipoksi, elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, alkol yoksunluğu veya toksemiden kaynaklanabilir. Hastalarda oligüri gelişebilir ve akut böbrek yetmezliğine gidebilir [7], [15].

Abdominal belirtiler ağrının şiddetiyle karşılaştırıldığında daha az belirgindir. Şiddetli pankreatitli hastalarda, peritonit belirtileri yaygın hassasiyet ile ortaya çıkabilir. Bağırsak sesleri genellikle yoktur veya azalmıştır. Hipokalseminin klinik belirtileri nadirdir ancak belirgin olabilir. Hemorajik pankreatit çok nadirdir ve umblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber bölgede (Grey-Turner belirtisi) veya inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) ekimozlara neden olabilir [7], [15].

2.2.4 Akut Pankreatitte Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri

Pankreatik asiner hücrelerden salgılanan serum amilaz düzeyi AP'li hastalarda semptomların başlamasından sonraki 2-12 saat içinde yükselir ve 3-5 gün içinde normale döner. En yüksek amilaz düzeyleri tipik olarak ilk 48 saat içinde görülür. Serum amilazının özgüllüğü sınırlıdır; herhangi bir intraabdominal inflamatuvar olay serum amilazında yükselmelere neden olabilir. Parotis ve submandibular bezlerde enflamatuvar süreçler olduğunda pankreatit dışı yükselmelere neden olabilen tükürük izoformları mevcuttur [20].

Serum lipazı esas olarak pankreatik asiner hücrelerden salgılanır. Lipaz seviyesi genellikle AP semptomlarının başlamasından 4-8 saat sonra yükselir. 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve AP başlangıcından sonraki 8-14 gün içinde normale döner [20].

Lökositoz ($10 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $30 \times 10^3/\mu\text{L}$), proteinüri, granüler silendirler, glukozüri (vakaların %10-20'si), hiperglisemi ve artmış serum bilirubin düzeyleri olabilir. Kan üre nitrojeni ve serum alkalin fosfatazı artmış olabilir ve koagülasyon testlerinde anormallikler olabilir. 48 saat içinde artmış kreatinin düzeyleri ($>1,8$ mg/dl) ($149,94$ $\mu\text{mol/L}$), pankreatik nekroz gelişimi ile ilişkilidir. AP'nin aşikar belirtileri olan hastalarda, ALT düzeyinin 150 unite/ml'nin üzerinde olması biliyer pankreatiti düşündürür. Kalsiyum düzeyinde düşüş, sabunlaşmayı yansıtır ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. 7 mg/dl'nin ($1,75$ mmol/L) altındaki düzeyler (serum albümini normale) tetaniye yol açar ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Erken dönemde hematokrit değerinin %44'ün üzerinde olması hemokonsantrasyonu düşündürür ve pankreatik nekroz açısından anlamlıdır. 48 saatte artmış C-reaktif protein seviyesi (>150 mg/dl) şiddetli hastalık göstergesidir [14].

AP'de tripsinojen seviyeleri yükseldiğinden, pankreatit tanısı için üriner tripsinojen-2 (tripsinojen izoenzimi) ölçümü önerilmiştir. AP'de idrar tripsinojen seviyeleri genellikle birkaç saat içinde yüksek seviyelere çıkar ve üç gün içinde azalır. Kullanılan eşik değeri 50 ng/ml'dir [21].

AP'li hastalarda görüntüleme tanıya olduğu kadar hastalık şiddetinin değerlendirilmesine de önemli katkı sağlar. Abdominal ultrasonografi (USG), obez hastalarda ve bağırsak gazı varlığında zayıf doğruluğu nedeniyle tanı ve ciddiyet değerlendirmesi için genellikle sınırlı faydası olan bir görüntüleme aracıdır. USG, safra kesesinin görüntülenmesi ve ortak safra kanalının dilatasyonu için değerlidir; yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) AP ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde standart görüntüleme tekniğidir ve hem intravenöz (IV) hem de oral kontrast madde kullanılmalıdır. BT bulguları olarak pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, düzensiz kenar konturları ile bezin heterojen büyümesi, peripankreatik yağ alanlarında kalınlaşma ile yoğunluk artışı görülmektedir. İntraperitoneal veya retroperitoneal sıvı koleksiyonları saptanabilir. Sıvı koleksiyonları en sık peripankreatik ve ön perirenal boşluklarda gözlenir. Pankreas dokusunun nekrozu en güvenilir bulgudur ve IV kontrast uygulamasından sonra kontrastlanma olmaması olarak kabul edilir. BT akut atak başladıktan 48-72 saat sonra yapılmalıdır. Bu şekilde NP tanısında daha yüksek doğruluk oranı sağlar [22].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyotlu kontrast maddeye alerjisi olan hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda (kontrastsız MRG), genç veya hamile hastalarda BT'ye tercih edilir; ancak sıvı koleksiyonlarındaki gazı saptamada BT'den daha az duyarlıdır. İlk iki hasta grubu için MRG yoksa kontrastsız BT alternatiftir. USG safra taşı, çamur veya

biliyer obstrüksiyonu göstermediğinde, kolanjit ve/veya biliyer obstrüksiyonu düşündüren anormal karaciğer fonksiyon testleri olmadığında, başka bir etioloji saptanmamışsa koledokolitiazis taraması için tanısal endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yerine manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) veya endoskopik ultrason (EUS) kullanılmalıdır [23].

2.2.5 Akut Pankreatit Sınıflandırılması ve Skorlama Sistemleri

AP için en sık kullanılan sınıflandırma sistemi, Atlanta sınıflandırması ve tanımlarının 2012 revizyonudur. Bu sınıflandırma iki aşamayı tanımlar (erken ve geç). Pankreatit derecesi hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Hafif formda (interstisyel ödematöz pankreatit) organ yetmezliği, lokal veya sistemik komplikasyonlar yoktur ve genellikle ilk hafta içinde düzelir. Geçici (48 saatten az) organ yetmezliği, lokal komplikasyonlar veya komorbid hastalığın alevlenmesi varsa, orta şiddetli olarak sınıflandırılır. Kalıcı (48 saatten fazla süren) organ yetmezliği olan hastalarda hastalığın şiddetli formu görülür [23].

Atlanta sınıflaması, organ yetmezliğini belirlemede Modifiye Marshall skorlama sisteminin kullanılmasını önermektedir. Değiştirilmiş Marshall puanlama sistemi; solunum, kardiyovasküler ve renal sistem skorunu içerir. Her bir sistem için 2'den fazla skor organ yetmezliğini gösterir [23].

Tablo 2. Atlanta Sınıflandırması-1992

•Hafif AP	1)Organ yetmezliği yok 2)Lokalize komplikasyon yok
•Şiddetli AP	1)Lokalize komplikasyon varlığı ve/veya 2)Organ yetmezliği varlığı -Gastrointestinal kanama(>500cc/24h) -Sistolik kan basıncı \leq 90 mmhg -Pao ₂ \leq %60 -Kreatinin \geq 2mg/dl

PaO₂=Parsiyel oksijen basıncı

Tablo 3. Revize Atlanta Sınıflandırması-2012

• Hafif AP	1) Organ yetmezliği yok 2) Lokal veya sistemik komplikasyon yok
• Orta Şiddetli AP	1) Geçici organ yetmezliği (48 saatten kısa süreli) 2) Devam eden organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyon varlığı
• Şiddetli AP	Bir veya birden çok organda devam eden organ yetmezliği varlığı (48 saatten uzun süreli)

Tablo 4. Modifiye Marshall Skorum Sistemi

	0	1	2	3	4
Renal (kreatinin mg/dl-micromol/L)	<1.4 134	1.4-1.8 134-169	1.9-3.6 170-310	3.6-4.9 311-439	>4.9 >439
Respiratuar (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Kardiyovasküler (sistolik kan basıncı-mmHg)	>90	<90 (Sıvıya yanıtı)	<90 (sıvıya yanıtı)	<90 pH<7.3	<90 pH<7.2

Ranson skoru, AP için ilk spesifik çok faktörlü skorum sistemidir. Önemli prognostik faktörler olarak tanımlanan 11 parametreden oluşan birincil olarak akut alkolik pankreatitli hastalar için tasarlanmıştır. Başvuru sırasında ölçülen beş parametre ve sonraki 48 saat içinde altı parametreyi içermektedir. Ranson ve ark. 1979'da orijinal skoru değiştirerek akut biliyer pankreatitli hastalar için uyarlamıştır. Artan skorla mortalite artmaktadır. 1-3 kriter arasındaki bir puan, hafif AP'yi temsil eder; ölüm oranı, dört veya daha fazla kriterle önemli ölçüde artar, altı veya daha fazla kritere sahip olanlarda mortalite ciddi oranda artmaktadır. Ranson skorunun dezavantajları, tamamlanması için 48 saat gerektirmesi, genellikle klinik uygulamada değerlendirilmeyen parametreleri kullanması ve potansiyel olarak değerli bir erken terapötik değeri içermemesidir [24].

Tablo 5. Ranson Kriterleri

Biliyer Pankreatit	Non-Biliyer Pankreatit
Başvuruda: -yaş> 70 -wbc> 18.000/mm ³ -glukoz> 220 mg/dl -Serum LDH> 400 IU/L -Serum AST> 250 IU/L	Başvuruda: -yaş> 55 -wbc> 16.000/mm ³ -glukoz> 200 mg/dl -Serum LDH> 350 IU/L -Serum AST> 250 IU/L
48. saatte: -Hct düşüşü> %10 -BUN artışı> 2mg/dl -Serum kalsiyumu< 8 mg/dl -Baz açığı> 5 mEq/L -Sıvı sekestrasyonu> 4L	48. saatte: -Hct düşüşü> %10 -BUN artışı> 5 mg/dl -Serum kalsiyum< 8 mg/dl -Baz açığı> 4 mEq/L -Sıvı sekestrasyonu> 6L -Arteriyel PaO ₂ < 60 mmHg

Wbc=Beyaz kan hücresi, LDH=Laktat dehidrogenaz, AST=Aspartat Transaminaz, ALT=Alanin Transaminaz, Hct=Hematokrit, PaO₂=Parsiyel Oksijen Basıncı, BUN=Kan Üre Azotu

Şiddetli AP'yi belirlemek için Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi (BISAP) skoru kullanılabilir. BISAP skoru ≥ 3 , %83' lük bir hassasiyetle ciddi bir AP seyrini tahmin edebilir [25]. BISAP skoru, organ yetmezliği başlamadan önce mortaliteyi tahmin etmek için başvurunun ilk 24 saatinde önemlidir. BISAP skorunun 3' ten fazla olması %5-20 mortalite ile ilişkilidir [26].

Tablo 6. BISAP Skorlaması

	0	1
BUN	<25 mg/dl	>25 mg/dl
Mental durum bozukluğu	-	+
SIRS	-	+
Yaş	<60	>60
Plevral efüzyon	-	+

BUN=Kan üre azotu SIRS=Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

AP'li hastalarda şiddetli seyre ilerleme sistemik inflamatuvar yanıtın gelişmesine yol açan kaskadın uygunsuz aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu da çoklu organ disfonksiyonu ve ölümün gelişmesine yol açar. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) terimi spesifik olmayan bir enflamatuvar hasara klinik yanıtın varlığını belirtmek için geliştirilmiştir. SIRS belirlenen kriterlerden herhangi ikisinin karşılanmasıyla tanımlanır. Bunlar; vücut ısısının 38 santigrat derece üzerinde veya 36 santigrat derecenin altında olması, kalp hızının 90 atım/dakikadan fazla olması, solunum hızının 20/dakikadan fazla veya kısmi karbondioksit basıncının 32 mmHg'den az olması, lökosit sayısının 12000'den fazla veya 4000 /mikrolitreden az ya da %10' un üzerinde olgunlaşmamış formların bulunmasıdır [27].

Tablo 7. SIRS Kriterleri

• Ateş (<36 °C veya >38 °C)
• Nabız>90 /dk
• Solunum sayısı>20/dk veya PaCO ₂ <32 mmHg
• WBC>12000/mm ³ veya <4000/mm ³ veya > %10 band

PaCO₂=Parsiyel Karbondioksit Basıncı, WBC=Beyaz Kan Hücresi

APACHE II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) skoru yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gereken hastaları sınıflandırmak için kullanılan bir göstergedir, belirli bir hastalığa spesifik değildir. Yaş, altta yatan hastalıklar ve başvuru anındaki bilinç durumu dahil olmak üzere toplam 12 parametre değerlendirilir. APACHE II skoru sekiz puanın altında olan hastalarda mortalite %4'ün altındadır. Ancak APACHE II skoru sekiz puanın üzerinde ise mortalite oranı %11-18 arasındadır. APACHE II skoru şiddetli AP'yi öngörmede etkili bir ölçektir; ancak bu sistem karmaşık ve kullanımı elverişsizdir [2].

SAP hastalarının erken tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir. 1990 yılında Balthazar, orijinal değerlendirme sistemini pankreatik nekrozun varlığı ve yaygınlığı ile birleştirerek Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi'ni (CTSI) geliştirmiştir. CTSI birleşik skorunun Balthazar skorundan daha iyi bir prognostik doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir, ancak bazı dezavantajları saptanmıştır. İndeks ile elde edilen puan, organ yetmezliği gelişimi, ekstra pankreatik parankimal komplikasyonlar veya peripankreatik vasküler komplikasyonlar ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Balthazar skorlamasına göre 0-3 puan hafif, 4-6 puan orta şiddetli, 7-10 puan şiddetli pankreatiti göstermektedir [28].

Tablo 8. Balthazar Skorlaması

Grade	Bulgular	Skor
A	Normal BT	0
B	Pankreasta fokal veya diffüz büyüme	1
C	Pankreas bezinde anormallikler ve peripankreatik inflamasyon	2
D	Tek bir bölgede sıvı koleksiyonu	3
E	Pankreasta veya komşuluğunda , 2 veya daha fazla alanda sıvı koleksiyonu veya gaz koleksiyonu	4
Nekroz		
0	0	
< %33	2	
%33-50	4	
≥ %50	6	

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR): AP'de inflamasyon, inflamatuvar sitokinleri, proteolitik enzimleri ve radyoaktif nükleik asitleri aktive eder. Nötrofillerin azalma derecesi AP'nin prognozunun iyileşmesi ile ilişkilidir. Nötrofil lenfosit oranı (NLR), enflamatuvar ilerlemenin derecesine hızlı bir şekilde yanıt vermek için nötrofil ve lenfosit sayılarını kullanır ve AP'nin ciddiyetini belirlemek için kapsamlı bir biyobelirteçtir [29].

Platelet Lenfosit Oranı (PLR): Nötrofillerin ve trombositlerin aktivasyonu ve modülasyonu, sistemik inflamasyon ortamlarında konak savunmasının oluşturulmasında temel bir rol oynar. Aşırı enflamatuvar yanıt, pankreasa büyük hücre göçüne ve ardından agresif savunma moleküllerinin salınmasına neden olarak pankreasın harabiyeti ve organ yetmezliği ile sonuçlanır. PLR ve NLR de safra taşı AP'sinde organ yetmezliği için bağımsız prediktif faktörlerdir. Alkolik AP'de NLR'nin PLR'den daha önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili olarak bozulmuş trombosit üretimi ve azalmış hepatik trombopoetin sentezi nedeniyle trombositopeni gelişebilmektedir. PLR, sistemik inflamasyonun yanı sıra karaciğer fonksiyonuna göre de değişebilmektedir [30].

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeks (SII): SII, enflamatuvar ve immün yanıtlar arasındaki dengeyi gösteren bir indekstir. AP patogeneğinde rol oynayan nötrofiller, lenfositler ve trombositlerden oluşmaktadır. Trombosit sayısı x NLR formülü ile hesaplanmaktadır. SII indeksi ilk kez hepatoselüler karsinomun prognozunu değerlendirmek için kullanılmıştır. Nörolojik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve karsinomların değerlendirmesinde bir gösterge olarak kullanılmaktadır. SII indeksi AP şiddetini değerlendirmek için de kullanılmıştır. Duyarlılığı, özgülüğü ve öngörü değerleri PLR ve NLR'den daha iyi saptanmıştır [31].

Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI): SIRI çeşitli kanserlerde prognozu ve terapötik yanıtı değerlendirmek için kullanılan sistemik enflamasyonun birleşik bir belirteçidir. Nötrofil, monosit ve lenfosit değerlerini içermektedir. Nötrofil x Monosit/Lenfosit formülü ile hesaplanmaktadır. AP şiddeti ile korelasyonun incelendiği bir çalışmada SIRI'nın hafif AP'de orta düzeyde bir korelasyon ve MSAP'da güçlü bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır [32].

2.2.6 Akut Pankreatit Komplikasyonları

AP'nin lokal komplikasyonları arasında akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreatik psödokist, akut nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz yer alır. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar, pankreatitin başlangıcından dört haftadan kısa bir süre sonra gelişebilirken, pankreatik psödokist ve duvarlı nekroz daha uzun süre sonra ortaya çıkar [33].

- **Akut Peripankreatik Sıvı Toplanması:** Sıvı koleksiyonları genellikle pankreatitin erken evresinde gelişir. İyi tanımlanmış bir duvara sahip değildir, genellikle asemptomatik kalır ve drenaja gerek kalmadan kendiliğinden düzelir.
- **Pankreas Psödokisti:** Pankreasın dışında minimal nekrozu olan veya hiç olmayan iyi tanımlanmış bir inflamatuvar duvarı olan kapsüllü bir sıvı topluluğudur.
- **Akut Nekrotik Koleksiyon ve Duvarlı Nekroz:** NP hem pankreas hem de peripankreatik dokuları tutan nekroz olarak kendini gösterir. Değişken miktarda sıvı ve nekroz içeren ancak duvarı olmayan akut nekrotik bir koleksiyon (ANC) veya olgun, kapsüllenmiş bir pankreatik ve/veya iyi tanımlanmış bir inflamatuvar duvar geliştiren peripankreatik nekroz (WON) şeklinde olabilir. Hem ANC hem de WON başlangıçta sterildir ancak enfekte olabilir.

- **Psödoanevrizma:** AP'nin nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur.

AP'nin Atlanta sınıflandırmasına göre sistemik bir komplikasyonu, altta yatan bir komorbiditenin (örneğin, koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı) alevlenmesi olarak tanımlanır. Organ yetmezliği sistemik bir komplikasyondan ayrı bir tablodur. Kalıcı SIRS'lı hastalar bir veya daha fazla organ yetmezliği riski altındadır. Organ yetmezliği (akut solunum yetmezliği, şok ve böbrek yetmezliği) MSAP'lı hastalarda 48 saat içinde düzelen veya SAP'lı hastalarda 48 saatten uzun süre devam eden şekilde olabilir [33].

AKI (akut kidney injury) AP'nin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. AKI, serum kreatinindeki artış ve idrar çıkışındaki azalma ile belirlenmektedir. SAP vakalarının yaklaşık %70'inde ABH (Akut Böbrek Hastalığı)'nın ortaya çıktığı gösterilmiştir. SAP'lı hastalarda AKI gelişimi ölüm riskini önemli ölçüde artırmaktadır [34].

AKI tanısı ve evrelemesinde KDIGO kriterleri kullanılmaktadır. ABH, önceki 7 gün içinde gelişen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış veya 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olarak tanımlanır. ABH tanısı konulan hastalar şiddetine göre 3 evreye ayrılmaktadır; evre 1; serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış veya başlangıca göre 1,5 ila 1,9 kat artış, evre 2; başlangıca göre 2 ila 2,9 kat artış ve evre 3; başlangıca göre üç kattan fazla artış ya da serum kreatinin düzeyi >4.0 mg/dl veya renal replasman tedavisinin başlatılması [35].

2.2.7 Akut Pankreatit Tedavisi

AP'li bir hastanın ilk yönetimi, sıvı resüsitasyonlu destekleyici bakım, ağrı kontrolü ve beslenme desteğinden oluşur.

➤ **Sıvı Replasmanı:** AP tanısından sonraki ilk 24-48 saat içinde tek etkili tedavi IV hidrasyondur. İnflamatuar birikimlere bağlı önemli üçüncü boşluk kayıpları, intravaskülerden ekstravasküler kompartmana sıvı geçişi ile sonuçlanan vasküler geçirgenlik artışı, bulantı ve kusma, yeterli miktarda sıvı alınamaması; hematokrit, kan üre nitrojen ve kreatinin düzeylerinde artışa yol açar. NP ve akut böbrek hasarı gelişimine neden olur. Retrospektif çalışmalar, AP'nin ilk evrelerinde (ilk 12-24 saat içinde), sıvı replasmanının morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. 24 saatteki kalıcı hemokonsantrasyon, NP gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [36]. NP üçüncü boşluk sıvı

kayıplarının artmasına ve pankreatik hipoperfüzyonun kötüleşmesine yol açan vasküler sızıntı sendromuyla sonuçlanır [37].

Sıvı yönetimi için orta derecede IV hidrasyon (1.5 mL/kg/saat ve hipovolemili hastalarda 10 mL/kg bolus) kullanılır [38]. AP'de sıvı replasmanı kristaloid, kolloid veya her ikisinin kombinasyonu kullanılarak yapılabilir. İdeal sıvı tipi ve rejimi konusunda net bir fikir birliği yoktur. Sıvı resüsitasyonunun amacı, $\geq 0,5$ mL/kg/saat idrar çıkışı ve < 120 /dk hedef kalp hızı elde etmek ve hematokriti %35 ile %44 arasında tutmaktır [39].

➤ **Beslenme:** AP lipoliz, protein katabolizması, insülin direnci ve vücut kitle kaybı ile hipermetabolik bir durumu indükler. Bu bulgular SAP'da daha fazla belirgindir ve yetersiz beslenme, enfeksiyon ile şiddetlenir. Tolerasyon sağlandığında erken oral yeniden beslenme başlanmalıdır. Oral beslenme başlanamazsa sıvı gıda takviyeleri ya da bir, iki gün içinde enteral beslenme başlanmalıdır. Oral veya enteral beslenme, daha düşük proinflatuar yanıtla ilişkilidir ve parenteral beslenmeye göre gastrointestinal permeabilite bariyerini geçerek bakteriyel translokasyon olasılığını, enfeksiyon riskleriyle birlikte azaltır [1].

➤ **Antibiyotikler:** AP'li hastaların %20'ye kadarında ekstrapankreatik bir enfeksiyon gelişir (örn: septisemi, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları) [40]. Ekstrapankreatik enfeksiyonlar mortalitede artışa neden olmaktadır [41]. Bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde, enfeksiyonun kaynağı belirlenirken antibiyotik başlanmalıdır. Kültürler negatifse ve herhangi bir enfeksiyon kaynağı tanımlanamıyorsa, antibiyotikler kesilmelidir.

Tip (interstisyel veya nekrotizan) veya hastalık şiddeti (hafif, orta şiddetli veya şiddetli) değişmeksizin AP'li hastalarda profilaktik antibiyotikler önerilmemektedir [38].

➤ **Ağrı Yönetimi:** AP'li hastaların tamamına yakını acil analjezi gerektiren karın ağrısı yaşamakta ve bu, AP'nin erken tedavisinde ana yönetim önceliklerinden biridir. Opioidler AP'li hastaların ağrılarının giderilmesi için en sık kullanılan analjeziklerdir. AP'de karın ağrısı pankreatik parankimal inflamasyona sekonder olduğu için, siklooksijenaz (COX) enzimini hedef alan steroid olmayan anti-inflatuar ilaçlar da (NSAID'ler) sıklıkla kullanılır [18].

➤ **Cerrahi Yaklaşım:** Akut safra taşı pankreatitinde rutin ERCP endikasyonu yoktur. Akut safra taşı pankreatiti olup kolanjiti, koledok obstrüksiyonu olan hastalarda ERCP endikasyonu vardır. Hafif akut safra taşı pankreatitinde başvuru sırasında laparoskopik kolesistektomi önerilir. İlk başvuru sırasında ERCP ve sfinkterotomi yapıldığında, tekrarlayan pankreatit riski azalır. Peripankreatik sıvı koleksiyonları olan akut safra taşı pankreatitinde, sıvı koleksiyonları düzelene veya stabilize olana kadar, akut inflamasyon bulguları gerileyene

kadar kolesistektomi ertelenmelidir. Steril NP'li hastaların çoğu müdahale olmaksızın tedavi edilebilir. Organ işlev bozuklukları 4 haftadan uzun sürdüğünde müdahaleler düşünülmelidir. Duvarla çevrili nekrotik koleksiyonlar veya psödokistler semptomlara ve/veya mekanik obstrüksiyona neden olabilir ve enflamasyon sona erdiğinde düzelmezse cerrahi tedavi düşünülmelidir [23].

2.3 SuPAR

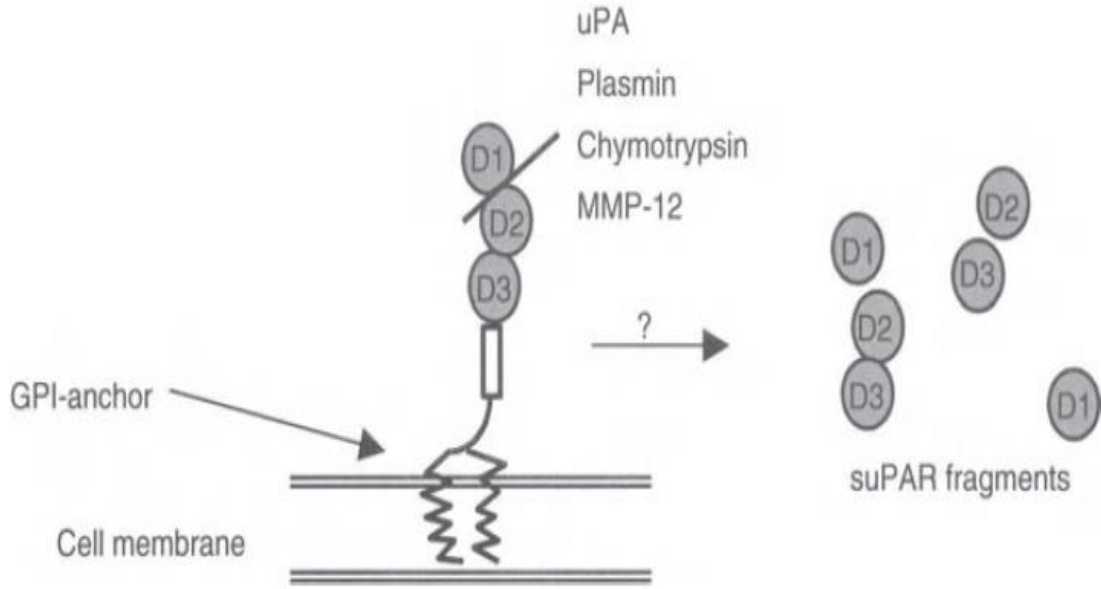
Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör (UPA) sistemi, bir proteaz, bir reseptör (UPAR) ve inhibitörlerden oluşur. 1991'de UPAR'ın çözünebilir formu olan SuPAR tanımlanmıştır [42]. UPAR ve SuPAR, UPAR' ı hücre zarına bağlayan glikozil fosfatidilinozitol (GPI) çapası dışında aynı genel yapıya sahiptir. Her ikisinde de DI ve DII arasında bağlayıcı bölge ile bağlanan üç homolog alan vardır [43].

UPAR esas olarak monositler, makrofajlar, nötrofiller ve aktifleştirilmiş T-lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin hücre zarında, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, megakaryositler, keratinositler ve bazı kanser hücrelerinde eksprese edilir. UPAR'ın ekspresyonu normalde düşüktür, ancak ekspresyon lökositlerin aktivasyonu ve farklılaşması, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi, yara iyileşmesi, stres, yaralanma, enflamasyon durumlarında ve birçok kanserin tümörle ilişkili stromal hücrelerinde artar. İnterlökin-8 (IL-8), TNF-a, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) UPAR'ın yüzey ekspresyonunu artırıp SuPAR salınımını indüklemek üzere periferik kan mononükleer hücrelerini ve nötrofillerini uyarır [43].

SuPAR, hücre yüzeyinden ayrıldıktan sonra, tüm bireylerde kanda ve diğer organik sıvılarda yapısal farklılıklarına bağlı olarak farklı özelliklere sahip üç formda (I, II, III) bulunur. SuPAR, hücre adezyonu, migrasyon, kemotaksis, proteoliz, immün aktivasyon, doku yeniden şekillenmesi, invazyon ve sinyal transdüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli immünolojik fonksiyonlarda yer alır. Serum konsantrasyonları, sınırlı sirkadiyen değişiklik gösterse de gün boyunca stabildir ve açlıktan etkilenmez [42].

SuPAR'ın bağışıklık hücrelerinden salınması, bir enflamatuvar uyarana üzerine artar; bu nedenle kan SuPAR seviyesinin, enflamasyon ve bağışıklık aktivasyonunu yansıttığı düşünülmektedir. SuPAR CRP, IL-6 ve TNF-a dahil olmak üzere birkaç enflamatuvar biyobelirteç ile pozitif korelasyon göstermektedir. SuPAR düzeyi çeşitli proinflatuar

koşullar tarafından yükselirken, sağlıklı bireylerde kanda saptansa da genelde düşük düzeydedir [43].



Şekil 3. UPAR Yapısının Şematik Gösterimi, Bölünme Mekanizması ve SuPAR Oluşumu [46]

SuPAR konsantrasyonu, bağışıklık sistemi aktivitesi ile pozitif ilişkilidir ve artrit, karaciğer fibrozu, sıtma ve bakteriyel enfeksiyon gibi hastalığın ciddiyetini ve kötüleşmesini gösteren bir biyobelirteçtir. Konsantrasyonu, fizyolojik koşullar altında nispeten stabildir. Vücutta iltihaplanma veya diğer hastalıkların bulunması durumunda bağışıklık sistemi aktive edilir ve bu da serumdaki SuPAR düzeyini büyük ölçüde artırır. Bu nedenle, SuPAR seviyesi, sepsisin teşhisine ve prognozuna rehberlik etme potansiyeline sahiptir [44].

SuPAR spesifik olmayıp birçok hastalıkla ilişkilidir [43];

- SuPAR seviyelerindeki artış, yüksek KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) riski ile ilişkilendirilmiştir. SuPAR'ın KOAH'ın şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır [45].
- SuPAR'ın serum düzeyinin hafif AP'ye göre SAP hastalarında önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir [46].

- Günlük sigara kullanımı olan kişilerde daha yüksek serum SuPAR seviyeleri saptanmıştır. Sağlıksız bir diyet, hem erkeklerde hem de kadınlarda daha yüksek serum SuPAR seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [47].
- SuPAR seviyeleri, sigara kullanımı, diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi ateroskleroz için en belirgin risk faktörleriyle ilişkilidir. Proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak aterosklerotik plak içinde SuPAR düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Periferik arter hastalığı olanlarda klinik olarak anlamlı aterosklerotik bölgelerin sayısı ile pozitif korelasyon gösteren ve vasküler olayları öngören yüksek düzeyde plazma SuPAR seviyeleri gösterilmiştir [48].
- Tip-1 diyabetli hastalarda SuPAR düzeyinin kısa süreli diyabeti olan normo albüminürik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, albüminüri düzeyi ile arttığı, diyabet süresi ile arttığı, diyabet komplikasyonları olan hastalarda daha yüksek olduğu, diyabetik komplikasyonların sayısı ile artmış olduğu gösterilmiştir. Tip-2 diyabet olan hastalarda SuPAR düzeylerinin de artmış olduğu gösterilmiştir [49].
- Birincil FSGS (Fokal Segmental Glomeruloskleroz) tanılı hastaların büyük çoğunluğunda yüksek serum SuPAR düzeyi saptanmış olup; nakil yapılan hastalarda hem nakil öncesi hem de nakil sonrası ortalama SuPAR düzeyinin tekrarlayan FSGS hastalarında, tekrarlamayan FSGS hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir [50].
- Sistemik lupusta azalmış SuPAR seviyeleri ve lökopeni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [51].
- Hepatit B, hepatit C ve alkolizm dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, sirozu olmayan sağlıklı kontrol hastalarından, kompanse sirozu olan hastalara ve dekompanse sirozu olan hastalara kadar serum SuPAR düzeylerinde kademeli bir artış olduğu gösterilmiştir [52].
- Malign tanısı olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek SuPAR düzeyleri saptanmıştır [53].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 15.10.2021 tarih ve 2021/3449 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon birimince desteklenmiştir. Çalışma prospektif, kesitsel ve analitik niteliktedir.

Numuneler BT-LAB marka EH4026 kodlu ELİSA kiti ile çalışılmıştır.

3.1 Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışmamız 30.10.2021 ve 30.06.2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran 130 akut pankreatitli ve 50 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Hastaların kan örnekleri biyokimya tüpüne alınıp 10 dakika 2000 devirde santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri -80°C'de analiz edilene kadar korunmuştur. Ölçülebilir aralık 5 ng/L-1900 ng/L ve sensitivite 3,82 ng/ L'dir.

Araştırma Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. Akut pankreatit hastaları
2. 18-80 yaş aralığında olması

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-80 yaş aralığında olması
2. Bilinen akut pankreatit hastalığı olmaması

3.2 Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler, SPSS versiyon 26 ve MedCalc versiyon 15.8 yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir.

Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir; gruplar arası karşılaştırmalar Student t testi ile yapılmıştır.

Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verilmiştir.

Normal dağılım göstermeyen değişkenler ve ordinal değişkenler içeren gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılmıştır.

İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilmiştir. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır.

Normal dağılımlı değişkenlerde ise korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testiyle hesaplanmıştır. Korelasyonlar ayrıca her çalışma grubu için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çapraz tablolarla değerlendirilen durumlar için gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Serum SuPAR değerlerinin AKI ve pankreatit gelişimini öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri, Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Eğri altında kalan alanın (AUC) değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmış ve P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

3.3 Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 130 akut pankreatit hastası ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların %53,1'i (n=69) kadın, %46,9'u (n=61) erkekti. Kontrol grubunun %54'ü (n=27) kadın, %46'sı (n=23) erkekti. Akut pankreatit hastalarının yaş ortalaması $55,53 \pm 18,01$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,20 \pm 6,6$ yıl olarak tespit edildi (Tablo 9). AP hastalarında sağkalım incelendiğinde %1,5 (n=2) ölüm oranı tespit edildi.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Tüm Katılımcılar (n=180)	Hasta Grubu (n=130)	Kontrol Grubu (n=50)
	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet			
Kadın	96 (53,3)	69 (53,1)	27 (54)
Erkek	84 (46,7)	61 (46,9)	23 (46)
		Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS
Yaş(yıl)		55,53 \pm 18,01	51,20 \pm 6,6

Çalışmaya alınan AP hastalarında eşlik eden hastalıkların dağılımı Tablo 10'da verildi. Hastaların %20'sinde (n=26) diabetes mellitus (DM), %39,2'sinde (n=51) hipertansiyon (HT), %16,9'unda (n=22) koroner arter hastalığı (KAH), %11,5'inde (n=15) kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunmaktaydı. Hemodiyalize giren hasta oranı %0,8 (n=1) şeklindeydi.

Tablo 10. AP Hastalarında Eşlik Eden Ek Hastalıkların Dağılımı

	Hasta Grubu(n=130)	
	n	%
Diabetes Mellitus (DM)		
Var	26	20
Yok	104	80
Hipertansiyon (HT)		
Var	51	39,2
Yok	79	60,8
Koroner Arter Hastalığı (KAH)		
Var	22	16,9
Yok	108	83,1
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)		
Var	15	11,5
Yok	115	88,5
Hemodiyaliz (HD)		
Var	1	0,8
Yok	129	99,2

AP hastalarında etiyolojik sebepler incelendiğinde %76,9 (n=100) ile safra taşı ilk sırada yer almaktaydı.

Tablo 11. AP Hastalarında Etiyolojik Özelliklerin Dağılımı

Etiyoloji	Hasta Grubu (n=130)	
	n	%
Safra Taşı	100	76,9
Hiperlipidemi	7	5,4
İlaç İlişkili	2	1,5
Diğer (metabolik, idiyopatik)	21	16,2

AP hastalarının %20'sinde (n=26) AKI geliştiği saptandı. AKI saptanan hastaların %84,6'sı (n=22) evre 1 olarak bulundu.

Tablo 12. AP Hastalarında AKI Gelişimi

		Hasta Grubu (n=130)	
AKI		n	%
Var		26	20
Yok		104	80
AKI	Evre 1	22	84,6
	Evre 2	3	11,6
	Evre 3	1	3,8

Hasta ve kontrol grubu arasında SuPAR ve hematolojik parametreler Tablo 13'te karşılaştırıldı. Hastalarda ölçülen hematolojik parametrelerden lökosit, nötrofil, RDW değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,001$); lenfosit, hematokrit (Hct), platelet (PLT) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,038$).

Evreden bağımsız olarak SuPAR düzeyi AP hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

Hasta grubunda NLR, PLR, SII İndeks, SIRI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında SuPAR ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=130)	Kontrol Grubu (n=50)	p
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	11,18 (8,29-14,39)	6,72 (5,80-7,90)	P<0,001
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	9,08 (6,12-12,63)	3,71 (2,90-4,60)	P<0,001
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,11 (0,74-1,67)	2,17 (1,96-2,50)	P<0,001
Hematokrit (%)	41,8 (37,8-45,00)	43,40 (41,00-46,00)	P=0,011
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	250,50 (205,00-308,00)	284,00 (246,00-320,00)	P=0,038
RDW (%cv)	13,70 (13,10-14,60)	12,90 (12,40-13,20)	P<0,001
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,55 (0,41-0,73)	0,51 (0,38-0,60)	P=0,21
SuPAR (ng/ml)	1,58 (1,22-2,04)	1,44 (1,16-1,76)	P=0,07
NLR	7,90 (4,47-15,39)	1,59 (1,31-2,05)	P<0,001

PLR	231,98 (148,13-332,89)	124,12 (107,93-153,40)	P<0,001
SII İndeks	2001,07(1037,55-3963,42)	429,83 (309,41-606,08)	P<0,001
SIRI	4,39 (2,16-7,39)	0,87 (0,59-1,11)	P<0,001

(Mann Whitney U Testi Kullanılmıştır.)

Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal ölçümler Tablo 14’te karşılaştırıldı. Hasta grubunda CRP, AST, ALT, LDH, amilaz, lipaz, glukoz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Hasta grubunda kalsiyum, albümin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$).

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=130)	Kontrol Grubu (n=50)	p
CRP (mg/L)	10,06 (4.26-44,3)	1,55 (0,79-3,00)	P<0,001
Amilaz (U/L)	1236,50 (519,00-2191,00)	68,50 (53,00-88,00)	P<0,001
Lipaz (U/L)	1942,50 (876,00-3000,00)	33,50 (26,00-45,00)	P<0,001
AST (U/L)	98,80 (25,40-251,00)	18,50 (15,00-21,00)	P<0,001
ALT (U/L)	116,00 (25,60-275,00)	17,50 (13,00-26,00)	P<0,001
LDH (U/L)	305,50 (221,00-419,00)	189,00 (174,00-218,00)	P<0,001
Üre (mg/dl)	28,75 (22,00-38,40)	28,50 (25,00-35,00)	P=0,57
Kreatinin (mg/dl)	0,79 (0,68-1,01)	0,78 (0,61-0,90)	p=0,34
Kalsiyum (mg/dl)	8,95 (8,62-9,48)	9,36 (9,10-9,67)	P<0,001
Albümin (g/L)	42,60 (39,90-45,00)	46,00 (44,00-48,00)	P<0,001
Glukoz (mg/dl)	121,50 (107,00-155,20)	96,00 (90,60-103,00)	P<0,001

(Mann Whitney U Testi Kullanılmıştır.)

AP şiddeti Atlanta sınıflamasına göre değerlendirildiğinde hastaların %51,6’sında (n=67) hafif şiddette AP, %44,6’sında (n=58) orta şiddetli AP, %3,8’inde (n=5) SAP saptandı. Hafif AP grubunun %61,2’si (n= 41) kadın, %38,8’i (n=26) erkekti. Yaş ortalaması 52,33 ± 16,12 yıl olarak tespit edildi. Orta şiddetli AP grubunun %44,8’i (n=26) kadın, %55,2’si (n=32) erkekti. Yaş ortalaması 58,78 ± 20,02 olarak tespit edildi. Şiddetli AP

grubunun %40'ı (n=2) kadın, %60'ı (n=3) erkekti. Yaş ortalaması $60,80 \pm 10,33$ olarak tespit edildi.

Tablo 15. AP Şiddetinin Atlanta Sınıflaması ile Değerlendirilmesi

Atlanta Sınıflaması	Hasta Grubu (n=130)	
	n	%
Hafif AP	67	51,6
Orta Şiddetli AP	58	44,6
Şiddetli AP	5	3,8

Hafif, orta ve şiddetli AP arasındaki ölçümler Tablo 16'da karşılaştırıldı. Yatış süresi, lökosit, nötrofil, monosit, CRP, kreatin, kalsiyum, SuPAR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla; $p < 0,001$, $p = 0,006$, $p = 0,021$, $p = 0,016$, $p = 0,015$, $p = 0,014$, $p = 0,026$, $p = 0,028$).

Yatış süresi, lökosit, nötrofil, monosit, CRP, kreatin ve SuPAR düzeyleri hafif AP'den şiddetli AP'ye kadar artış eğiliminde tespit edildi. Kalsiyum düzeyi ise hafif AP grubunda en yüksek tespit edildi.

NLR, PLR, SII İndeks ve SIRI değerlerinde AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. NLR, SII İndeks ve SIRI değerleri şiddetli AP'de en yüksek, PLR değeri orta şiddetli AP grubunda en yüksek tespit edildi.

Tablo 16. Hafif, Orta ve Şiddetli AP Grupları Arasındaki Ölçümlerin Karşılaştırılması

	Hafif AP	Orta Şiddetli AP	Şiddetli AP	p
Yaş	$52,33 \pm 16,12$	$58,78 \pm 20,02$	$60,80 \pm 10,33$	$P = 0,11$
Yatış Süresi (gün)	6,0 (4,00-8,00)	7,50 (5,75-9,00)	14,00 (10,50- 27,50)	$P < 0,001$
Lökosit($10^3/\mu\text{L}$)	10,10 (7,91-13,60)	12,95 (9,07-14,40)	15,69 (12,35-18,30)	$P = 0,006$
Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	8,10 (5,89-11,60)	10,08 (6,81-12,83)	14,02 (9,88-15,79)	$P = 0,021$
Lenfosit($10^3/\mu\text{L}$)	1,11 (0,75-1,61)	1,12 (0,72-1,72)	1,27 (0,69-2,28)	$P = 0,85$
Hematokrit(%)	43,50 (39,80-51,00)	41,15 (37,00-45,72)	43,50 (39,80-51,00)	$P = 0,42$
Platelet($10^3/\mu\text{L}$)	251,00 (208,00-295,00)	245,50 (188,25-327,00)	259,00 (245,50-401,50)	$P = 0,37$

Monosit($10^3/\mu\text{L}$)	0,50 (,037-0,68)	0,56 (0,44-0,73)	0,93 (0,68-1,02)	P=0,016
RDW(%cv)	13,70 (13,10-14,50)	13,80 (13,00-14,72)	13,90 (13,35-14,40)	P=0,89
CRP(mg/L)	9,13 (3,17-23,10)	16,75 (4,94-60,87)	59,24 (9,75-138,86)	P=0,015
Üre(mg/dl)	28,00 (22,20-36,10)	30,70 (21,75-40,02)	39,40 (27,90-140,80)	P=0,13
Kreatinin(mg/dl)	0,73 (0,65-0,87)	0,80 (0,70-1,05)	1,01 (0,85-1,51)	P=0,014
Kalsiyum(mg/dl)	9,10 (8,80-9,53)	8,73 (8,48-9,38)	8,80 (7,94-9,49)	P=0,026
Albumin(g/L)	43,50 (40,40-45,70)	42,10 (39,07-43,50)	41,20 (38,20-46,50)	P=0,06
Glukoz(mg/dl)	116,00 (107,00-142,00)	132,40 (101,27-168,57)	153,50 (105,70-273,75)	P=0,33
AST(U/L)	128,00 (34,00-301,30)	85,30 (20,07-216,80)	41,70 (15,75-272,55)	P=0,14
ALT(U/L)	143,50 (29,80-314,00)	73,10 (18,85-242,25)	38,00 (10,00-440,50)	P=0,17
LDH(U/L)	311,00 (222,00-431,00)	301,50 (219,75-414,75)	289,00 (181,00-755,00)	P=0,76
Amilaz(U/L)	1380,00 (553,00-2197,00)	1002,50 (380,50-2157-25)	1402,00 (793,50-3095,50)	P=0,33
Lipaz(U/L)	2098,00 (1140,00-3186,00)	1792,50 (780,50-3000,00)	2700,00 (964,00-3479,50)	P=0,35
SUPAR(ng/ml)	1,38 (1,16-1,86)	1,73 (1,31-2,24)	2,34 (1,27-3,13)	P=0,028
NLR	6,73 (4,18-15,51)	9,50 (4,65-14,55)	11,87 (6,46-16,01)	P=0,58
PLR	205,60 (148,58-328,00)	247,79 (139,12-348,05)	224,60 (168,72-363,28)	P=0,95
SII İNDEKS	1527,13 (891,40-3824,61)	2222,07 (1047,24-4090,52)	3151,82 (2285,68-4306,51)	P=0,29
SIRI	3,58 (2,12-7,39)	5,21 (2,16-7,13)	7,84 (5,34-15,39)	P=0,08

(Kruskal Wallis Testi)

- Orta ve şiddetli pankreatit grupları arasında ölçümler Tablo 17’de karşılaştırıldı. Hematolojik parametrelerden monosit değeri ve yatış süresi şiddetli AP grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p değerleri sırası ile; p=0,018, p=0,005).

Biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

SuPAR düzeyinde orta ve şiddetli pankreatit arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak şiddetli pankreatit grubunda daha yüksek bulundu (p=0,36).

NLR, PLR, SII İndeks, SIRI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla; p=0,62, p=0,85, p=0,37, p=0,09). NLR, SII İndeks, SIRI değerleri şiddetli pankreatitte daha yüksek bulundu. PLR değeri orta şiddetli pankreatitte daha yüksek saptandı.

Tablo 17. Orta Şiddetli AP ve Şiddetli AP Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Orta Şiddetli AP	Şiddetli AP	p
Yatış Süresi (gün)	7,50 (5,75-9,00)	14,00 (10,50- 27,50)	P=0,005
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,56 (0,44-0,73)	0,93 (0,68-1,02)	P=0,015
SUPAR(ng/ml)	1,73 (1,31-2,24)	2,34 (1,27-3,13)	P=0,36
NLR	9,50 (4,65-14,55)	11,87 (6,46-16,01)	P=0,62
PLR	247,79 (139,12-348,05)	224,60 (168,72-363,28)	P=0,85
SII İNDEKS	2222,07 (1047,24-4090,52)	3151,82 (2285,68-4306,51)	P=0,37
SIRI	5,21 (2,16-7,13)	7,84 (5,34-15,39)	P=0,09

(Mann Whitney U Testi Kullanılmıştır.)

- Hafif ve şiddetli pankreatit grupları arasında ölçümler Tablo 18’de karşılaştırıldı. Yatış süresi, lökosit, nötrofil, monosit, CRP ve kreatin değerleri şiddetli AP grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,014$, $p=0,018$, $p=0,009$, $p=0,047$, $p=0,012$).

Şiddetli pankreatit grubunda hafif pankreatit grubuna göre SIRI değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,029$). SuPAR, NLR, PLR, SII İndeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak şiddetli pankreatitte daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,12$, $p=0,38$, $p=0,68$, $p=0,12$).

Tablo 18. Hafif AP ve Şiddetli AP Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hafif AP	Şiddetli AP	p
Yatış Süresi(gün)	6,0 (4,00-8,00)	14,00 (10,50- 27,50)	P<0,001
Lökosit($10^3/\mu\text{L}$)	10,10 (7,91-13,60)	15,69 (12,35-18,30)	P=0,014
Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	8,10 (5,89-11,60)	14,02 (9,88-15,79)	P=0,018
Monosit($10^3/\mu\text{L}$)	0,50 (,037-0,68)	0,93 (0,68-1,02)	P=0,009
CRP(mg/L)	9,13 (3,17-23,10)	59,24 (9,75-138,86)	P=0,047
Kreatin(mg/dl)	0,73 (0,65-0,87)	1,01 (0,85-1,51)	P=0,012
SUPAR(ng/ml)	1,38 (1,16-1,86)	2,34 (1,27-3,13)	P=0,12
NLR	6,73 (4,18-15,51)	11,87 (6,46-16,01)	P=0,38
PLR	205,60 (148,58-328,00)	224,60 (168,72-363,28)	P=0,68
SII İNDEKS	1527,13 (891,40-3824,61)	3151,82 (2285,68-4306,51)	P=0,12
SIRI	3,58 (2,12-7,39)	7,84 (5,34-15,39)	P=0,029

(Mann Whitney U Testi Kullanılmıştır.)

➤ Hafif ve orta şiddetli pankreatit grupları arasında ölçümler Tablo 19’da karşılaştırıldı. Yatış süresi, lökosit, CRP ve SuPAR değerlerinde orta şiddetli AP grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,006, p=0,021, p=0,015, p=0,017). Kalsiyum ve albümin değerleri orta şiddetli AP’de istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,008, p=0,018). NLR, PLR, SII İndeks, SIRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak orta şiddetli pankreatitte daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,45, p=0,94, p=0,36, p=0,29).

Tablo 19. Hafif AP ve Orta Şiddetli AP Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hafif AP	Orta Şiddetli AP	p
Yatış Süresi (gün)	6,0 (4,00-8,00)	7,50 (5,75-9,00)	P=0,006
Lökosit(10³/µL)	10,10 (7,91-13,60)	12,95 (9,07-14,40)	P=0,021
CRP(mg/L)	9,13 (3,17-23,10)	16,75 (4,94-60,87)	P=0,015
Kalsiyum (mg/dl)	9,10 (8,80-9,53)	8,73 (8,48-9,38)	P=0,008
Albumin(g/L)	43,50 (40,40-45,70)	42,10 (39,07-43,50)	P=0,018
SUPAR (ng/ml)	1,38 (1,16-1,86)	1,73 (1,31-2,24)	P=0,017
NLR	6,73 (4,18-15,51)	9,50 (4,65-14,55)	P=0,45
PLR	205,60 (148,58-328,00)	247,79 (139,12-348,05)	P=0,94
SII İNDEKS	1527,13 (891,40-3824,61)	2222,07 (1047,24-4090,52)	P=0,36
SIRI	3,58 (2,12-7,39)	5,21 (2,16-7,13)	P=0,29

(Mann Whitney U Testi Kullanılmıştır.)

SuPAR ile Ranson Skoru, Bısap Skoru, Atlanta Sınıflaması, CRP ve AKI arasındaki ilişki Tablo 20’de incelendi. SuPAR ile Ranson skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,183, p=0,037). SuPAR ile Bısap skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,193, p=0,028). SuPAR ile Atlanta sınıflaması arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,263, p=0,002). SuPAR ile CRP arasında da pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,185, p=0,013).

➤ SuPAR ile AKI arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r=0,288, p=0,001). SuPAR ve AKI arasında korelasyon saptanması nedeniyle ROC analizi ile değerlendirildi. AUC=0,670, p=0,008 olarak saptandı. SuPAR değeri 1,43 ng/ml iken duyarlılık %76, spesifite %44,8 olarak bulundu (Şekil 5).

Tablo 20. SuPAR ile Ranson Skoru, Bısap Skoru, Atlanta Sınıflaması, CRP ve AKI Arasındaki İlişki

	SuPAR	
	r	p
Ranson Skoru	0,183	0,037
Bısap Skoru	0,193	0,028
Atlanta Sınıflaması	0,263	0,002
CRP	0,185	0,013
AKI	0,288	0,001

(Pearson Korelasyon Testi Kullanılmıştır)

AP hastalarında yatış süresi ile SuPAR, NLR, PLR, SII İndeks, SIRI, CRP arasındaki ilişki Tablo 21’de incelendi. SuPAR ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,183$ $p=0,037$). NLR ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,198$, $p=0,024$). SII İndeks ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,208$, $p=0,017$).

Tablo 21. Yatış Süresi ile SuPAR, NLR, PLR, CRP, SII İndeks, SIRI Arasındaki İlişki

	Yatış Süresi	
	r	p
SUPAR	0,183	0,037
NLR	0,198	0,024
SII İNDEKS	0,208	0,017
SIRI	0,056	0,526
PLR	0,138	0,118
CRP	-0,007	0,934

(Pearson Korelasyon Testi Kullanılmıştır)

SII İndeks ve SIRI'nın SAP ve AKI'yı öngörmedeki yerinin değerlendirilmesi için ROC analizleri yapıldı.

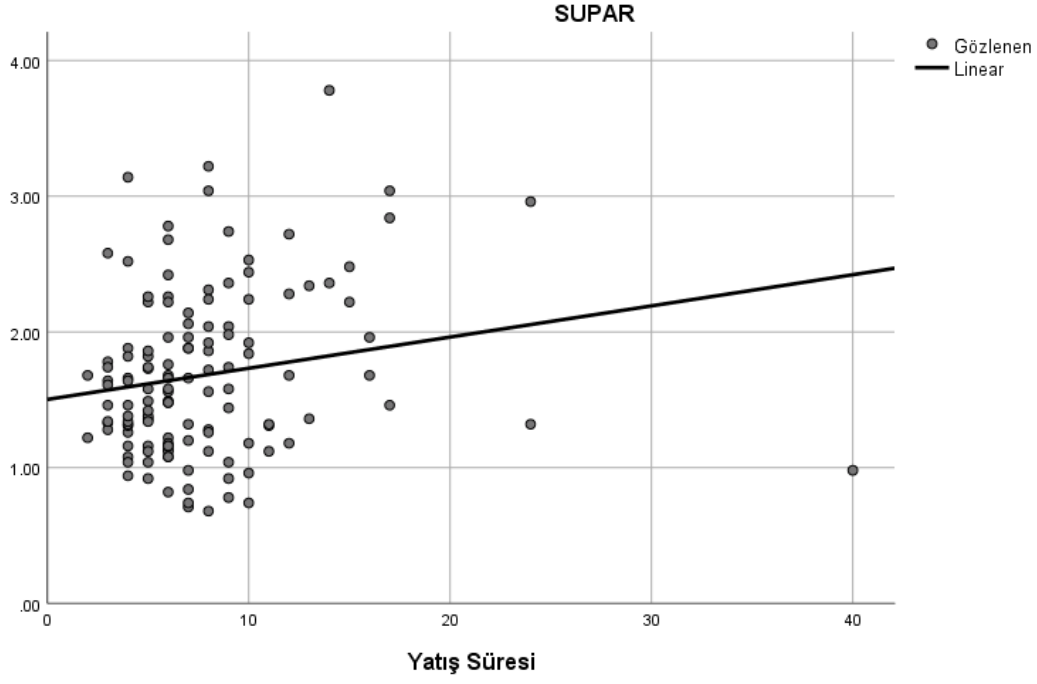
- SAP'ı öngörmek için ROC eğrilerinin altında kalan alanlar (AUC) hesaplandı; SII İndeks için $AUC=0,760$, $p=0,048$ olarak sonuçlandı. SII İndeks değeri 2890,51 iken duyarlılık %80, spesifite %74,9 olarak sonuçlandı.

SIRI için $AUC=0,830$, $p=0,012$ olarak sonuçlandı. SIRI 6,62 değerinde duyarlılık %80, spesifite %80 olarak sonuçlandı (Şekil 7).

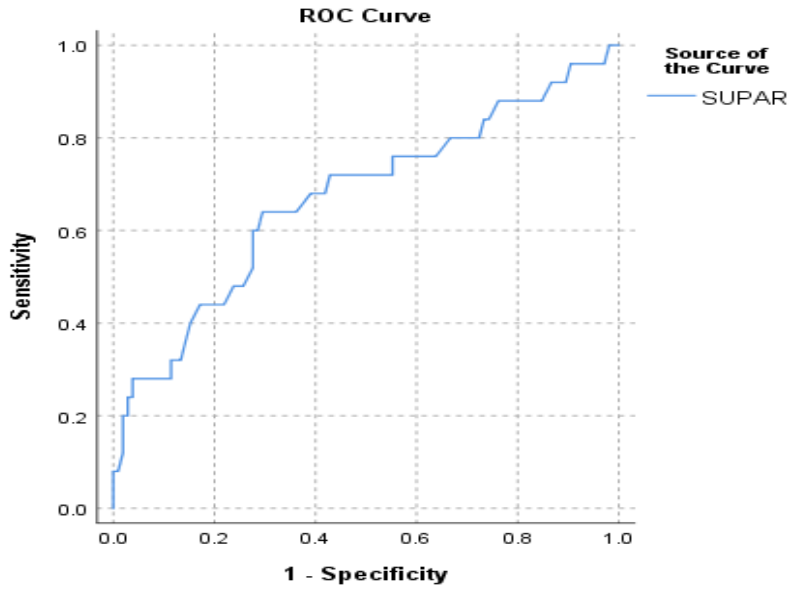
- AKI'yı öngörmek için ROC eğrilerinin altında kalan alanlar hesaplandı; SII İndeks için $AUC=0,815$, $p<0,001$ olarak sonuçlandı. SII İndeks 1426,63 değerinde duyarlılık %92, spesifite %62,6 bulundu.

SIRI için $AUC=0,753$, $p<0,001$ olarak sonuçlandı. SIRI 3,13 değerinde duyarlılık %88, spesifite %61 olarak sonuçlandı (Şekil 8).

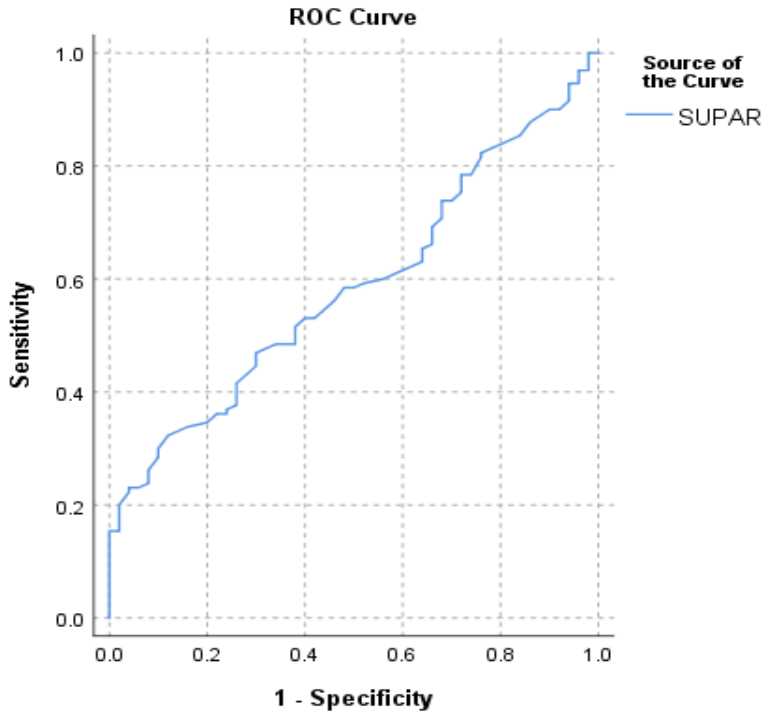
- SuPAR'ın SAP'ı öngörmedeki yerini belirlemek için ROC eğrisinin altında kalan alan hesaplandı; $AUC=0,687$, $p=0,15$ olarak sonuçlandı. İnflamatuar biyobelirteç olarak SuPAR düzeyinde hastalık şiddeti ile artış tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.



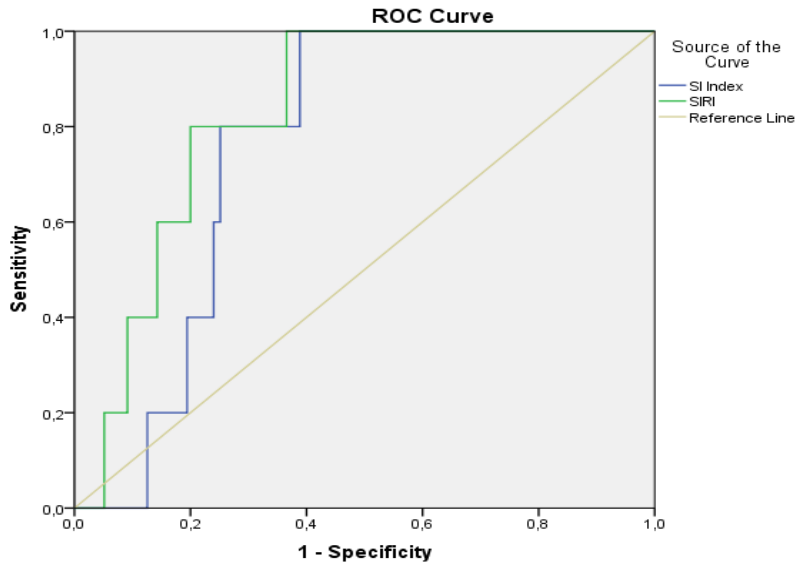
Şekil 4. Yatış Süresi ile SuPAR Düzeyi Arasındaki İlişkiye Ait Nokta-Saçılım Grafiği



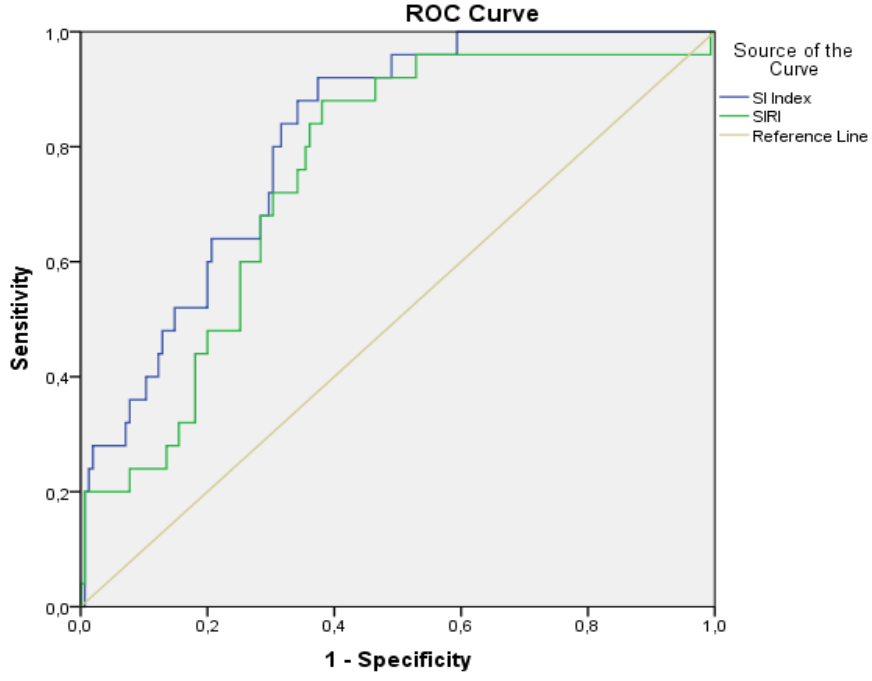
Şekil 5. AKI ile SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi



Şekil 6. Pankreatit – SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi



Şekil 7. SII İndeks ve SIRI ile SAP Korelasyon Analizi



Şekil 8. SII İndeks ve SIRI ile AKI Korelasyon Analizi

5.TARTIŞMA

Akut pankreatit; pankreasın akut inflamatuvar bir hastalığıdır ve hastaneye yatışları en sık görülen gastrointestinal hastalıklardan bir tanesidir. AP'nin küresel insidansı artış eğilimindedir. AP insidansındaki artışla birlikte hastaneye yatış oranı ve tıbbi maliyetler artış göstermektedir. AP'li hastaların büyük kısmında hastalığın hafif bir formu olan interstisyel pankreatit vardır ve mortalitenin %1-5 olduğu bildirilmektedir. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde MSAP veya SAP görülmektedir.

AP'nin ciddiyetini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (APACHE II, Bısap, Ranson skoru). Ancak, birçok parametrenin pratik kullanımında zorluklar ve sınırlamalar vardır [4].

SuPAR enflamasyon ve immün aktivasyonun bir biyobelirteci olarak tanımlanmıştır. SuPAR konsantrasyonlarındaki artış, çeşitli hasta gruplarında hastalık şiddeti, yeniden yatış ve ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir. UPAR bağışıklık hücreleri (aktive edilmiş T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar), düz kas ve endotel hücrelerinde eksprese edilen zara bağlı bir reseptördür. Bu reseptör, anjiyogenez, adezyon, hücre migrasyonu, proliferasyon, inflamasyon ve proteoliz ile ilgilidir. Proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF) ve büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) UPAR'ın ekspresyonunu düzenler. Enflamatuvar uyarı sonucunda UPAR'ın plazma zarından dökülmesi, SuPAR oluşumunu sağlamaktadır [54].

Biz bu çalışmamızda SuPAR'ın AP'nin şiddetini belirlemedeki yerini, diğer skorlama sistemleri ile olan ilişkisini araştırdık.

Ülkemizde 2009-2010 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada AP nedenleri arasında %66 oranında safra taşı, %31 oranında idiyopatik sebepler saptanmıştır [55]. Ocak 2008-Ekim 2011 arasında Sidney'de yapılan retrospektif bir çalışmada etiolojide %40 oranında safra taşı, %25,6 idiyopatik sebepler, % 22 alkol saptanmıştır [56]. Çalışmamızda etiyolojik sebepler incelendiğinde en sık sebep olarak %76,9 safra taşı saptanmıştır. İkinci sırada %16,2 diğer nedenler (idiyopatik, metabolik) saptanmıştır. Etiyoloji olarak bulgular yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Dünya geneline bakıldığında erkek ve kadınlarda eşit oranda AP geliştiği görülmektedir [57]. 2008-2011 yılları arasında 932 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada AP hastalarının ortanca yaşı 50, kadın erkek oranı eşit olarak saptanmıştır. AP hastalarının %11'inde (n=85) SAP saptanmış, mortalite oranı %1 (n=9) olarak tespit edilmiştir [56]. Bizim çalışmamızda AP hasta grubunun %53,1'i kadın, %46,9'u erkek olarak bulundu. Yaş ortalaması $55,53 \pm 18,01$ olarak sonuçlandı. AP hastalarında sağkalım incelendiğinde %1,5 (n=2) ölüm oranı tespit edildi.

2015 yılında Küçükceran ve arkadaşları tarafından 59 AP'li ve 36 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada hasta grubunda SuPAR, lökosit, nötrofil, RDW değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hemogloblin ve platelet (PLT) değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, amilaz, lipaz hasta grubunda anlamlı yüksek, albümin düzeyi anlamlı düşük saptanırken kreatin değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir [58].

Bizim çalışmamızda AP grubunda lökosit, nötrofil, RDW değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,001$); lenfosit, Hct, PLT değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,038$). Hasta grubunda CRP, AST, ALT, LDH, amilaz, lipaz, glukoz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Hasta grubunda kalsiyum, albümin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$).

Fizyolojik stres, kortizol ve katekolaminler lökosit, nötrofil sayısını artırır ve lenfosit sayısını azaltır. Sepsis ayrıca lenfosit apoptozunu uyarır [59]. AP'de inflamatuvar uyarı, oksidatif stres durumuyla uyumlu olarak artmış nötrofil ve lökosit sayısı, azalmış lenfosit sayısı saptandı.

Aktive edilmiş trombositlerin çeşitli enflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılayabildiği, sonrasında granülositler, monositler ve lenfositlerin hedef organlara alındığı gösterilmiştir. Trombosit aktivasyonunun, pankreas iltihabı ve organ yetmezliğinin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. AP'de trombosit mikropartiküllerinin artıp hücre dışı nötrofilleri uyararak enflamasyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir [60].

Hct artışı intravasküler sıvı eksikliğinden kaynaklanan hemokonsantrasyonun patofizyolojik bir karşılığıdır. Bu eksiklik kusma, sıvı alımının azalması, paralitik ileusta emilimin azalması, kapiller sızıntı ve asitten kaynaklanır. Ranson kriterleri artmış Hct'i prognostik olarak içermemesine rağmen, Hct'i 48 saat içinde %10'dan fazla azaltmak için masif sıvı ihtiyacını içerir. Hct'de %44'ten fazla artışla hemokonsantrasyonun ciddi bir seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk 24 saat içinde başlangıçta yükselmiş olan Hct'de daha fazla artış, şiddetli AP için bir öngörüdür [61].

Çalışmamızda hasta grubunda Hct'in kontrol grubuna göre düşük bulunması MAP hasta grubunun ağırlıkta olup yeterli IV hidrasyon yapılması ile ilişkili olarak düşünüldü.

AP'de doku hasarına yanıt olarak, IL-6 üretilir ve akut faz yanıtını, immün yanıtı ve hematopoezi uyararak hücre savunmasına katkıda bulunur. IL-6 karaciğerde CRP, serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin salgılanmasını indükler. Yapılan çalışmalarda AP şiddeti arttıkça IL-6 ve CRP düzeylerinde artış olduğu ve hastanede yatış süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [62]. AP'de inflamasyon şiddeti ile ilişkili olarak CRP yüksek bulundu.

Stres durumlarında kortizol, katekolaminler, glukoneogenezi ve periferik insülin direncini harekete geçiren enflamatuvar sitokinler tarafından strese bağlı hiperglisemi gelişir. Strese bağlı hipergliseminin akut hastalıkla hastaneye başvuran hastalarda ve postoperatif olarak mortalite ile bağımsız ilişkisinin, diyabet veya hemoglobin A1c'den bağımsız olduğu gösterilmiştir [63]. AP'de glukoz artışının oksidatif stres sonucu beta hücre harabiyeti nedeniyle geliştiği düşünülmüştür. AP grubunda kontrol grubuna göre artmış glukoz saptanmıştır.

Pankreatik asiner hücrelerin normal salgı fonksiyonu için kalsiyum (Ca) gereklidir. Sitolitik Ca'daki sürekli artışın, tripsinojen erken aktivasyonu, vakuolizasyon ve asiner hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Uyarana (safra asitleri/etanol) yanıt olarak sürekli yüksek sitozolik kalsiyumun korunmasına endoplazmik retikulum depolarından patolojik Ca salınımı, ekstraselüler kalsiyum girişinin artması, kalsiyum atılımı ve yeniden alım mekanizmalarındaki bozukluklar neden olur. AP'nin erken aşamasında görülen hipokalsemi; mezenterik yağın pankreas enzimleri tarafından sindirimi ve kalsiyum tuzları oluşturan serbest yağ asitlerinin salınması, geçici hipoparatiroidizm, hipomagnezemi nedenli görülmektedir [64]. Çalışmamızda AP hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük Ca tespit edilmiştir.

Albümin karaciğerde negatif akut faz proteini olarak sentezlenir. Düşük serum albümini hastanede yatan yaşlı hastalar, dekompanse karaciğer sirozu, yetersiz beslenme, nefrotik sendrom, diyabet, kalp yetmezliği, kanser ve sepsis durumlarında gözlenir. AP'nin erken evresinde, IL-6 ve TNF-a karaciğerde albümin sentezinin azalmasına neden olur. Aktif inflamatuvar sitokinler mikrovasküler endotel hücrelerini de yaralayarak kapiller geçirgenliğin artmasına, albüminin intravasküler alandan interstisyel boşluğa geçişine sebep olur. AP'de hipoalbümineminin kalıcı organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [65]. Çalışmamızda AP'de meydana gelen patolojik süreçle ilgili olarak AP hasta grubunda hipoalbüminemi saptanmıştır.

AP'de asiner hücrelerde meydana gelen hasar sonucu salgılanan inflamatuvar mediatörler karaciğer enzim yüksekliklerine sebep olabilir. AP etiolojisinde en sık etken safra taşları olarak saptanmıştır. Akut biliyer pankreatit de karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilir. Çalışmamızda AST, ALT, LDH AP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiş olup belirtilen durumlarla ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

2017 yılında 113 AP hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %61,1'i MAP, %29,2'si MSAP, %9,7'si SAP olarak bulunmuştur. SAP grubunda CRP, kreatin, yatış süresinde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir [66]. Çalışmamızda hastaların %51,6'sı hafif AP, %44,6'sı orta şiddetli AP, %3,8'i şiddetli AP olarak sonuçlandı. Hafif AP grubunun %61,2'si (n= 41) kadın, %38,8'i (n=26) erkekti. Yaş ortalaması $52,33 \pm 16,12$ yıl olarak tespit edildi. Orta şiddetli AP grubunun %44,8'i (n=26) kadın, %55,2'si (n=32) erkekti. Yaş ortalaması $58,78 \pm 20,02$ olarak tespit edildi. Şiddetli AP grubunun %40'ı (n=2) kadın, %60'ı (n=3) erkekti. Yaş ortalaması $60,80 \pm 10,33$ olarak tespit edildi. AP grupları arasındaki karşılaştırmada yaş arasında anlamlı fark saptanmadı. Yatış süresi, lökosit, nötrofil, monosit, CRP, kreatin, kalsiyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla; $p < 0,001$, $p = 0,006$, $p = 0,021$, $p = 0,016$, $p = 0,015$, $p = 0,014$, $p = 0,026$). Yatış süresi, lökosit, nötrofil, monosit, CRP, kreatin düzeyleri hafif AP'den şiddetli AP'ye kadar artış eğiliminde tespit edildi. Kalsiyum düzeyi ise hafif AP grubunda en yüksek tespit edildi.

Lipinski ve arkadaşlarının 126 AP hastası ile SuPAR'ın AP şiddetindeki yerini belirlemeye yönelik yaptığı çalışmada SAP'ı orta ve hafif şiddetli AP'den ayırmak için ROC eğrisi altındaki alan $AUC = 0,993$ hesaplanmış olup, SuPAR için en uygun kesme noktası %97 duyarlılık ve %93 spesifite ile 4,75 ng/ml olarak bulunmuştur. Hafif, orta ve şiddetli AP grupları arasında başlangıçta bakılan ortalama serum SuPAR değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). SuPAR düzeyinin hastanede kalış süresi ile pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir ($r = 0.43$, $p<0,001$). Hastalık şiddeti ve mortalite değerlendirmesinde SuPAR'ın duyarlılık ve spesifite değerleri BISAP'tan daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar neticesinde SAP erken evresinde SuPAR'ın, iskemik ve hasar görmüş organların eşlik ettiği akut sistemik hastalıklar için tipik olan patofizyolojik sürecin bir parçası olduğu düşünülmüştür [46].

Long ve arkadaşları tarafından SAP'lı 50 hasta, MAP'lı 47 hasta ve 50 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada ortanca serum SuPAR seviyesi SAP grubunda MAP ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). MAP'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre ortanca serum SuPAR seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). SAP hastalarında serum SuPAR seviyesinin Apache-II skoru, Balthazar indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği; pankreas nekrozu, pankreatik enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda serum SuPAR düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

SAP'lı hastaların yüksek enflamatuvar durumu, gelişmiş bağışıklık tepkisi ve yüksek çoklu organ işlev bozukluğu gelişme riski vardır. SuPAR plazminojeni aktive eden yolları teşvik edebilir, iltihabı artırabilir, hücre adezyonu, migrasyonu ve aynı zamanda çeşitli organ yaralanmalarına yol açan proliferasyona neden olabilir. Çalışma sonucunda SAP'da serum SuPAR seviyesinin yükselmesi bu nedenlerle ilişkilendirilmiştir [67].

Zhang ve arkadaşları tarafından 75 SAP, 5 MSAP ve 75 MAP hasta grupları olan bir çalışmada SAP hastalarında MSAP hastaları ($p=0,023$), MAP hastaları ($p<0,001$) ve sağlıklı kontrol grubuna göre ($p<0,001$) SuPAR düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. SuPAR'ın SAP hastalarını MSAP, MAP ve sağlıklı kontrol grubundan ayırmada iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. SAP hastalarında SuPAR'ın Ranson skoru ($p<0,001$) ve CRP ($p=0,002$) ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. SuPAR'ın SAP hastalarının hastane içi mortalite artışını tahmin etmede iyi bir değere sahip olduğu tespit edilmiştir.

SuPAR, enflamatuvar hastalıklarda sitokinlerin salınmasını uyarabilir. MSAP, MAP ve sağlıklı kontrollere göre SAP hastalarında enflamatuvar sitokinlerin neden olduğu immün yanıtların artmış aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır. SuPAR, plazminojeni aktive eden sinyal yollarını uyarabilir ve organ yaralanmalarına yol açan, çoklu organ işlev

bozukluklarının oluşumunu ve ciddiyetini artıran hücre yapışması, göçü ve proliferasyonunu artırabilir. Çalışma sonucunda SuPAR'ın daha yüksek SAP riski ile ilişkili olması bu nedenlere bağlı olarak değerlendirilmiştir [68].

2015 yılında Küçükceran ve arkadaşlarının çalışmasında SuPAR düzeylerinin AP'nin ayırıcı tanısı için uygun olup olmadığının tespit edilmesi için ROC analizi yapıldığında eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı olsa da %50'nin üzerinde bir alan değeri bulunmadığından SuPAR'ın AP için tanı koymada yeterli olmadığı tespit edilmiştir [58].

Bizim çalışmamızda SuPAR düzeyi evreden bağımsız olarak AP hasta grubu ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Hasta grubunda SuPAR ortanca değeri 1,58 ng/ml (1,22-2,04), kontrol grubunda SuPAR ortanca değeri 1,44 ng/ml (1,16-1,76), $p=0,07$ olarak sonuçlandı.

Hafif AP, orta şiddetli AP ve SAP grupları arasındaki ölçümlerin karşılaştırmasında SuPAR düzeylerinde anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$). Hafif AP grubunda SuPAR ortanca değeri 1,38 ng/ml (1,16-1,86), orta şiddetli AP grubunda SuPAR ortanca değeri 1,73 ng/ml (1,31-2,24), şiddetli AP grubunda SuPAR ortanca değeri 2,34 ng/ml (1,27-3,13) olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak SAP grubunda en yüksek değerde bulundu.

SuPAR ile Ranson skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,183$, $p=0,037$). SuPAR ile Bısap skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,193$, $p=0,028$). SuPAR ile Atlanta sınıflaması arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,263$, $p=0,002$). SuPAR ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,183$, $p=0,037$). SuPAR ile CRP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,185$, $p=0,013$). Literatürle uyumlu olarak sonuçlandı.

SuPAR'ın SAP'ı öngörmedeki yerini belirlemek için ROC eğrisinin altında kalan alan hesaplandı; $AUC=0,687$, $p=0,15$ olarak sonuçlandı. İnflamatuvar biyobelirteç olarak SuPAR düzeyinde hastalık şiddeti ile artış tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Bu durum SAP hasta sayısının az olması ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Hücre dışı matriks (ECM) bileşenlerinin bozulması ve hücre sinyali, enflamatuvar hücre göçünün temelidir. Fibrinolitik sistem olarak bilinen plazminojenin aktivasyonu ile plazmin oluşumu, UPA ve UPAR aktivitesi yoluyla ECM bozulmasına neden olur. UPA, plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize eden bir serin proteazdır. UPAR, endotelial ve hemotopoetik hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde eksprese edilir. Bakteriyel

enfeksiyonu takiben ve TNF-a, interferon-gama gibi inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınımı artar. Fibrinolitik yolun çeşitli bileşenleri UPAR aktivitesini düzenler. Bu sistemin üyeleri olan UPA, plazmin, matriks metalloproteazlar zara bağlı UPAR'ın ayrılması sonucu SuPAR oluşumunu sağlar [69].

AP etiolojisinde yer alan patolojik uyaranlar NFκB inflamatuvar sinyal yolunun aktifleşmesine ve sonrasında pankreatik asiner hücre hasarına neden olur.

İmmün disfonksiyon şiddetli AP'nin ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Pankreas dokusu, karaciğer, akciğer ve batın içinde yerleşmiş, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri olan makrofajlar; nötrofiller, lenfositler ve diğer hücrelerle birlikte şiddetli AP'nin ilerleyişinde enflamatuvar yola aracılık eder ve bunları güçlendirir.

Pankreatik asiner hücreler monosit kemotaktik protein-1 salgılayarak enflamatuvar monosit ve makrofajların toplanmasını sağlar. Pankreatik makrofajların toplanması, aktivasyonu ve asiner hücrelerle etkileşimi, AP oluşumuna ve ilerlemesine neden olur.

Toplanan monosit, makrofajlar ve dokuda yerleşmiş olan makrofaj kümeleri, iltihaplı ortama daha fazla enflamatuvar aracılar, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak enflamatuvar kaskadları tetikleyebilir ve sistemik inflamasyona, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna neden olabilir [70].

UPAR esas olarak monositler, makrofajlar, nötrofiller ve aktifleştirilmiş T-lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin hücre zarında, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, megakaryositler, keratinositler ve bazı kanser hücrelerinde eksprese edilir.

Artan bağışıklık aktivasyonu ve enflamatuvar mediatörler tarafından uyarılması, NFκB ve aktive protein-1 tarafından düzenlenen majör enflamatuvar transkripsiyonel yollar aracılığıyla UPAR'ın gen ekspresyonunu artırır, SuPAR'ın salınması indüklenir ve düzeyi artar [43].

AP'de NFκB sinyal yolunun aktifleşmesi sonrasında gelişen asiner hücre hasarı, inflamatuvar mediatörlerin, sitokinlerin artan salınımı; AP'de SuPAR düzeyindeki yükselmeyi, hastalık şiddetiyle olan artışını açıklayabilir.

Önmez ve arkadaşları tarafından Ocak 2017-Kasım 2018 arasındaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile yapılan çalışmada AP şiddetini belirlemede NLR'nin Ranson skoru ile korelasyon gösterdiği, PLR'nin ise AP şiddetini öngörmede yetersiz olduğu saptanmıştır [71]. Kaplan ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada PLR-NLR kombinasyonunun AP prognozunu belirlemede kullanılan diğer skorlama sistemleri ile benzer

prognostik öneme sahip olduğu tespit edilmiştir [72]. 2018’de yapılan bir çalışmada safra taşı pankreatitinde NLR ve PLR’nin AP şiddetini saptamada diğer skorlama sistemleri ile iyi korele olduğu tespit edilmiştir [30]. Bizim çalışmamızda NLR ve PLR değerleri AP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). NLR değeri şiddetli AP’de en yüksek, PLR değeri orta şiddetli AP’de en yüksek tespit edilmiştir. NLR ile yatış süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,198$, $p=0,024$).

NLR yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olan bir enflamasyon belirticidir. Fizyolojik stres, kortizol ve katekolaminler nötrofil sayısını artırır ve lenfosit sayısını azaltır, dolayısıyla NLR artar. Sepsis ayrıca lenfosit apoptozunu uyarır, bu nedenle septik şok durumunda NLR’de önemli düzeyde yükselme görülebilir [59].

AP’de inflamatuvar mediatörlerin rolü önemlidir. Trombosit aktive edici faktör sentezi, fizyolojik ve patolojik etkiler üretebilen, birçok inflamatuvar süreçte görülen, biyolojik aktif mediatörlere duyarlıdır. Pankreas dokusu hasarını önemli ölçüde güçlendirir ve serum amilaz, lipaz seviyelerini yükseltir. Fazla miktarda trombosit aktive edici faktör salınımı doğrudan veya dolaylı olarak sistemik yanıt, SIRS oluşumunu kolaylaştırır ve çoklu organ işlev bozukluğuna neden olur. Laboratuvar ortamında trombosit aktive edici faktörün fazla miktarda tripsin salınımını uyurabildiği de gösterilmiştir [73].

Enflamasyon durumunda nötrofil, lenfosit ve platelet değerlerinde görülen değişiklikler NLR ve PLR’nin AP’de artan düzeylerini açıklayabilir.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada yüksek SII İndeks değerlerinin yoğun bakım ünitesindeki AP hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [74]. 2021 yılında 101 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada SII İndeks’in AP’nin ciddiyetini belirlemede NLR ve PLR’den daha iyi prediktif değerinin olduğu gösterilmiştir [31].

Yüksek SIRI değerlerinin maligniteli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [75]. Silva-vaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AP hastalarında SIRI’nın semptom başlangıcından 48 saat sonra prognoz açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir [32]. Silva-vaz ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada SIRI’nın 7,14’lük kesme değerinin %82 duyarlılık ve %87 spesifite ile başvuru sırasında ve semptomların başlangıcından 48 saat sonra AP’nin şiddeti ve mortalite için iyi bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir [76].

Bizim çalışmamızda da SII İndeks ve SİRİ değerleri AP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). SII İndeks değerlerinde AP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak şiddetli AP’de en yüksek düzeyde tespit edildi. SII İndeks ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,208$, $p=0,017$). Şiddetli AP ve hafif AP grubu karşılaştırıldığında SİRİ düzeyi şiddetli AP’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,029$).

➤ SAP’ı öngörmek için ROC eğrilerinin altında kalan alanlar hesaplandı; SİRİ için $AUC=0,830$, $p=0,012$ olarak sonuçlandı. SİRİ 6,62 değerinde duyarlılık %80, spesifite %80 olarak sonuçlandı. SII İndeks için $AUC=0,760$, $p=0,048$ olarak sonuçlandı. SII İndeks değeri 2890,51 iken duyarlılık %80, spesifite %74,9 olarak sonuçlanmış olup literatürle uyumlu bulundu. SII İndeks ve SİRİ hematolojik parametrelerden hesaplanabilen inflamatuvar belirteçler olup AP şiddeti ile ilişkili olarak değerlendirildi.

AP'nin seyrinde pankreatik mikrodolaşımda bozulmalar olmaktadır. AP'nin erken evresinde pankreas içindeki aktive edilmiş inflamasyon vasküler hasarı tetikleyerek endotel disfonksiyonuna, pıhtılaşma aktivasyonuna, lökosit salınımında artışa ve pankreasa transmigrasyona neden olarak SAP gelişir. SAP’da SIRS, çoklu organ yetmezliği nedeniyle mortalite yüksektir. AKI %14-16'lık bir insidansla SAP'ın esas komplikasyonlarından biridir, mortalite oranı %80'lere kadar çıkmaktadır. SAP'ı takiben ABH'nın gelişmesiyle mortalitede 10 kat artış görülmektedir [77].

Enflamatuvar eksüdasyon ve mediyatörlerin aşırı salınımı, SAP kaynaklı böbrek hasarının önemli mekanizmasıdır. AP'nin erken evresinde, tripsinojenin anormal aktivasyonu ile indüklenen pankreatik sindirim masif proinflamatuvar sitokinlerin kan dolaşımına salınmasına neden olur. TNF- α , trombosit aktive edici faktör, kemokinler ve interlökinler gibi inflamatuvar mediyatörler, inflamatuvar hücrelerin böbreğe toplanmasına neden olarak AKI patogeneğinde önemli etkiler gösterirler. Bu mediyatörler glomerül geçirgenliğini artırabilir, böbrek tübüllerinde ve interstisyel dokuda hasara neden olabilir. Bunun sonucunda böbrek mikrosirkülasyonunda, tübüler epitel hücrelerinde hasarla sonuçlanan ve böbrekte ciddi toksik hasara neden olan inflamatuvar reaksiyonlar gelişir [77].

SAP’lı hastalarda ileus, asit ve batın içi kanama ile batın içi içeriğin artmasına bağlı abdominal kompartman sendromu gelişebilir. Artan kapiller geçirgenliğe bağlı interstisyel sıvı birikimi ve volüm uygulamasına bağlı endotel hasarı, asidoz, sepsis, transfüzyon,

koagülopati ve ödem nedeniyle azalmış karın duvarı kompliyansı da neden olabilir. Karın içi basınç artışı hem arteriyel hem de venöz damarlardaki renal kan akımını azaltabilir. Bunun sonucunda perfüzyon basıncının düşmesi, venöz basıncın artması, venöz kan akışının azalması ve böbrek parankimal basınç artışı olur. Glomerüler filtrasyon basıncının azalmasına, mikrovasküler fonksiyon ve oksijen sunumunda bozulmaya neden olur ve iskemik böbrek hasarını hızlandırır [78].

2018 yılında AKI evre 2-3 olan 55 hasta ile yapılan bir çalışmada SuPAR'ın CRP'den daha iyi bir enfeksiyon belirteci olduğu gösterilmiştir [79]. 2017 yılında Mossanen ve arkadaşları tarafından kalp cerrahisi geçiren 107 hasta ile yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve ameliyat sonrası birinci ve dördüncü günlerde SuPAR düzeyleri ölçülmüş, operasyon sonrası ABH gelişen hastalarda operasyon öncesinde de diğer hastalardan daha yüksek serum SuPAR düzeyleri tespit edilmiştir. SuPAR'ın altta yatan KBH olmayan hastalarda kalp cerrahisi sonrasında ABH için prediktif bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir [80].

SAP hastalarında SII İndeks ile ABH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; ABH gelişen hastalarda ortalama SII değeri ABH olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. SII İndeks'in AKI gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup SII İndeks'in öngörü gücünün CRP'den daha iyi olduğu tespit edilmiştir [81].

Bıyık ve arkadaşları tarafından AP'li 332 kişinin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada SII İndeks'in AP hastalarında SAP ve AKI gelişimini bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir. SII İndeks'in 1428,43'lük bir kesme değerinde %88 duyarlılık ve %56 spesifite ile (AUC=0,809) ile SAP'ı tanımladığı gösterilmiştir. SII İndeks'in 1317,93'lük bir kesme değerinde %83,6 duyarlılık ve %63,6 spesifite ile AKI gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (AUC=0,820). SIRI'nın 3,72'lik bir kesme değerinde %92 duyarlılık ve %59,3 spesifite ile (AUC=0,782) SAP gelişimini öngördüğü, 3,68'lik bir kesme değerinde %76,5 duyarlılık ve %68,4 spesifite ile AKI gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (AUC=0,776) [82].

Çalışmamızda SuPAR ile AKI arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,288$, $p=0,001$). SuPAR ve AKI arasında korelasyon saptanması nedeniyle ROC analizi ile değerlendirildi. AUC=0,670, $p=0,008$ olarak saptandı. SuPAR değeri 1,43 ng/ml iken duyarlılık %76, spesifite %44,8 olarak bulundu.

SII İndeks ve SIRI değerlerinin AKI'yı öngörmedeki yeri için ROC eğrilerinin altında kalan alanlar hesaplandı; SII İndeks için $AUC=0,815$, $p<0,001$ olarak sonuçlandı. SII İndeks 1426,63 değerinde duyarlılık %92, spesifite %62,6 bulundu.

SIRI için $AUC=0,753$, $p<0,001$ olarak sonuçlandı. SIRI 3,13 değerinde duyarlılık %88, spesifite %61 olarak sonuçlandı.

SuPAR, SII İndeks ve SIRI inflamatuvar biyobelirteçler olup AP hastalarında AKI gelişimi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda SuPAR'ın AP'nin şiddetini belirlemedeki yerini, diğer skorlama sistemleri ile olan ilişkisini araştırdık.

AP hastalarında etiyolojik sebepler incelendiğinde en sık sebep olarak %76,9 safra taşı saptanmıştır. İkinci sırada %16,2 diğer nedenler (idiyopatik, metabolik) saptanmıştır. Atlanta sınıflamasına göre hastaların % 51,6'sı hafif AP, %44,6'sı orta şiddetli AP, %3,8'i şiddetli AP olarak sonuçlandı.

SuPAR düzeyi evreden bağımsız olarak AP hasta grubu ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Hafif AP, orta şiddetli AP ve SAP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$). SAP grubunda en yüksek değerde bulundu. SuPAR'ın SAP'ı öngörmedeki yerini belirlemek için ROC eğrisinin altında kalan alan hesaplandı; $AUC=0,687$, $p=0,15$ olarak sonuçlandı. İnflamatuvar biyobelirteç olarak SuPAR düzeyinde hastalık şiddeti ile artış tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Bu durum SAP hasta sayısının az olması ile ilişkili olarak değerlendirildi.

SuPAR ile Ranson skoru, Bısap skoru, Atlanta sınıflaması, AKI, yatış süresi ve CRP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak AP şiddeti ile serum SuPAR düzeylerinde anlamlı düzeyde artış saptanması, SuPAR ile AKI ve diğer skorlamaların korelasyonu umut vadedicidir. Çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olup daha geniş hasta popülasyonunun yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- [1] P. Szatmary *et al.*, “Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment,” *Drugs*, vol. 82, no. 12, pp. 1251–1276, 2022, doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.
- [2] D. W. Lee and C. M. Cho, “Predicting Severity of Acute Pancreatitis,” 2022.
- [3] A. T. Chatila, “Evaluation and management of acute pancreatitis,” vol. 7, no. 9, pp. 1006–1021, 2019, doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
- [4] I. R. Cho, M. Y. Do, S. Y. Han, S. I. Jang, and J. H. Cho, “Comparison of Interleukin-6 , C-Reactive Protein , Procalcitonin , and the Computed Tomography Severity Index for Early Prediction of Severity of Acute Pancreatitis,” 2022.
- [5] A. Koch *et al.*, “Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients,” pp. 1–14, 2011.
- [6] F. Campbell and C. S. Verbeke, *Pathology of the pancreas: A practical approach*. 2013.
- [7] V. Mahadevan, “Anatomy of the pancreas and spleen,” *Surg.*, vol. 37, no. 6, pp. 297–301, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.MPSUR.2019.04.008.
- [8] C. S. Dupuis *et al.*, “Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications,” *Gastrointest. Interv.*, vol. 2, no. 1, pp. 36–46, 2013, doi: 10.1016/j.gii.2013.03.001.
- [9] M. S. Petrov and D. Yadav, “Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, no. 3, pp. 175–184, 2019, doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- [10] H. Z. Chen *et al.*, “Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis,” *Med. (United States)*, vol. 96, no. 30, 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000007487.
- [11] G. Goodchild, M. Chouhan, and G. J. Johnson, “Practical guide to the management of acute pancreatitis,” *Frontline Gastroenterol.*, vol. 10, no. 3, pp. 292–299, 2019, doi: 10.1136/flgastro-2018-101102.
- [12] R. P. Sah, P. Garg, and A. K. Saluja, “Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis,” *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 28, no. 5, pp. 507–515, 2012, doi: 10.1097/MOG.0b013e3283567f52.
- [13] J. Gapp, E. Tarık, and S. Chandra, “Akut Pankreatit Sürekli Eğitim Etkinliği Giriş,” pp. 1–13, 2023.
- [14] Fabiana Meijon Fadul, *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment*. 2019.
- [15] T. Shimosegawa *et al.*, “International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the international association of pancreatology,” *Pancreas*, vol. 40, no. 3, pp. 352–358, 2011, doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- [16] O. Z. Ismail and V. Bhayana, “Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis?,” *Clin. Biochem.*, vol. 50, no. 18, pp. 1275–1280, 2017, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003.
- [17] R. Garg and T. Rustagi, “Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, no. Iv, 2018, doi: 10.1155/2018/4721357.
- [18] W. Cai *et al.*, “Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials,” *Front. Med.*, vol. 8, no. December, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.782151.
- [19] J. Toouli *et al.*, “Guidelines for the management of acute pancreatitis,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, no. SUPPL. 1, 2002, doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s1.2.x.
- [20] J. Smotkin and S. Tenner, “Laboratory Diagnostic Tests in Acute Pancreatitis,” *J. Clin.*

- Gastroenterol.*, vol. 34, no. 4, pp. 459–462, 2002, doi: 10.1097/00004836-200204000-00018.
- [21] G. Rompianesi, A. Hann, O. Komolafe, S. P. Pereira, B. R. Davidson, and K. S. Gurusamy, “Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 4, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.
- [22] G. Lippi, M. Valentino, and G. Cervellin, “Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: In search of the Holy Grail,” *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 49, no. 1, pp. 18–31, 2012, doi: 10.3109/10408363.2012.658354.
- [23] A. Leppäniemi *et al.*, “2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis,” *World J. Emerg. Surg.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–20, 2019, doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.
- [24] P. Silva-Vaz, A. M. Abrantes, M. Castelo-Branco, A. Gouveia, M. F. Botelho, and J. G. Tralhão, “Multifactorial scores and biomarkers of prognosis of acute pancreatitis: Applications to research and practice,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–26, 2020, doi: 10.3390/ijms21010338.
- [25] N. Gliem, C. Ammer-Herrmenau, V. Ellenrieder, A. Neesse, and A. Neesse, “Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update,” *Digestion*, vol. 102, no. 4, pp. 503–507, 2021, doi: 10.1159/000506830.
- [26] G. A. Siregar and G. P. Siregar, “Management of severe acute pancreatitis,” *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, vol. 7, no. 19, pp. 3319–3323, 2019, doi: 10.3889/oamjms.2019.720.
- [27] R. Mofidi, M. D. Duff, S. J. Wigmore, K. K. Madhavan, O. J. Garden, and R. W. Parks, “Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis,” *Br. J. Surg.*, vol. 93, no. 6, 2006, doi: 10.1002/bjs.5290.
- [28] S. Raghuvanshi, R. Gupta, M. M. Vyas, and R. Sharma, “CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index,” *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 10, no. 6, 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/19849.7934.
- [29] W. Kong, Y. He, H. Bao, W. Zhang, and X. Wang, “Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis,” *Dis. Markers*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/9731854.
- [30] S. K. Cho, S. Jung, K. J. Lee, and J. W. Kim, “Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis,” pp. 1–6, 2018, doi: 10.1186/s12876-018-0748-4.
- [31] X. Liu, “Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Can Be an Early Indicator for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis : A Retrospective Study,” pp. 9483–9489, 2021.
- [32] P. Silva-vaz, A. M. Abrantes, and S. Morgado-nunes, “Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis,” 2020.
- [33] P. A. Banks *et al.*, “Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus,” *Gut*, vol. 62, no. 1, 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [34] J. Wajda, P. Dumnicka, M. Maraj, and P. Ceranowicz, “Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis,” pp. 1–20.
- [35] J. A. Kellum, N. Lameire, K. Aki, and G. Work, “KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary,” *Crit. Care*, vol. 17, no. Part 1, pp. 1–15, 2013, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23394211/>.
- [36] A. Brown, J. D. Baillargeon, M. D. Hughes, and P. A. Banks, “Can fluid resuscitation

- prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis?," *Pancreatology*, vol. 2, no. 2, pp. 104–107, Jan. 2002, doi: 10.1159/000055899.
- [37] D. C. Whitcomb *et al.*, "Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no. 10, 2010, doi: 10.1038/ajg.2010.183.
- [38] S. D. Crockett *et al.*, "American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis," *Gastroenterology*, vol. 154, no. 4, pp. 1096–1101, 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
- [39] A. P. Shah, M. M. Mourad, and S. R. Bramhall, "Acute pancreatitis: Current perspectives on diagnosis and management," *J. Inflamm. Res.*, vol. 11, pp. 77–85, 2018, doi: 10.2147/JIR.S135751.
- [40] M. G. Besselink, H. C. Van Santvoort, M. A. Boermeester, V. B. Nieuwenhuijs, and H. Van Goor, "Timing and impact of infections in acute pancreatitis," pp. 267–273, 2009, doi: 10.1002/bjs.6447.
- [41] B. U. Wu, R. S. Johannes, S. Kurtz, and A. Peter, "NIH Public Access," vol. 135, no. 3, pp. 816–820, 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.053.The.
- [42] K. Donadello, S. Scolletta, C. Covajes, and J. L. Vincent, "SuPAR as a prognostic biomarker in sepsis," *BMC Medicine*, vol. 10, 2012, doi: 10.1186/1741-7015-10-2.
- [43] L. Jee, H. Rasmussen, J. Emil, V. Petersen, and J. Eugen-olsen, "Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation," vol. 12, no. December, pp. 1–22, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.780641.
- [44] Q. Huang *et al.*, "THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF SUPAR IN PATIENTS WITH SEPSIS : A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS," vol. 53, no. 4, pp. 416–425, 2020, doi: 10.1097/SHK.0000000000001434.
- [45] Q. Huang *et al.*, "The clinical value of suPAR in diagnosis and prediction for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis," *Ther. Adv. Respir. Dis.*, vol. 14, 2020, doi: 10.1177/1753466620938546.
- [46] M. Lipinski, A. Rydzewska-Rosolowska, A. Rydzewski, M. Cicha, and G. Rydzewska, "Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) - Progress in prediction of AP severity," *Pancreatology*, vol. 17, no. 1, pp. 24–29, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.PAN.2016.11.005.
- [47] T. H. Haupt *et al.*, "Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population," *Biomark. Insights*, vol. 9, no. Cvd, pp. 91–100, 2014, doi: 10.4137/BMIS19876.
- [48] G. Hindy *et al.*, "Increased soluble urokinase plasminogen activator levels modulate monocyte function to promote atherosclerosis," *J. Clin. Invest.*, vol. 132, no. 24, 2022, doi: 10.1172/JCI158788.
- [49] S. Theilade *et al.*, "Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes," *J. Intern. Med.*, vol. 277, no. 3, pp. 362–371, 2015, doi: 10.1111/joim.12269.
- [50] C. Wei, R. Spear, E. Hahm, and J. Reiser, "suPAR, a Circulating Kidney Disease Factor," *Front. Med.*, vol. 8, no. October, pp. 1–8, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.745838.
- [51] H. Enocsson, J. Wetterö, T. Skogh, and C. Sjöwall, "Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus," *Transl. Res.*, vol. 162, no. 5, pp. 287–296, 2013, doi: 10.1016/j.trsl.2013.07.003.
- [52] C. Wei, K. Zhu, and J. Reiser, "Soluble Urokinase Receptor and Liver Disease," *Clin. Liver Dis.*, vol. 14, no. 5, pp. 163–166, 2019, doi: 10.1002/cld.850.
- [53] L. J. H. Rasmussen *et al.*, "Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as

- markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer,” *Int. J. Cancer*, vol. 141, no. 1, pp. 191–199, 2017, doi: 10.1002/ijc.30732.
- [54] S. Desmedt, V. Desmedt, J. R. Delanghe, R. Speeckaert, and M. M. Speeckaert, “The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases,” *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 54, no. 2, pp. 117–133, 2017, doi: 10.1080/10408363.2016.1269310.
- [55] A. Tamer *et al.*, “Retrospective Analyses Of The Acute Pancreatitis,” *Sak. Med. J.*, vol. 1, no. 1, pp. 17–21, 2011, doi: 10.5505/sakaryamj.2011.39974.
- [56] M. Nesvaderani, G. D. Eslick, D. Vagg, S. Faraj, and M. R. Cox, “Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study,” *Int. J. Surg.*, vol. 23, 2015, doi: 10.1016/j.ijssu.2015.07.701.
- [57] D. Yadav and A. B. Lowenfels, “The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer,” *Gastroenterology*, vol. 144, no. 6, pp. 1252–1261, 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
- [58] M. T. I. P. Fak and T. I. P. Anab, “AKUT PANKREATİT TANIMI VE PROGNOZ GÖSTERGESİ OLARAK ‘ SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖRÜNÜN ’ (SU PAR) ROLÜ,” 2015.
- [59] R. Méndez Hernández and F. Ramasco Rueda, “Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill Patients: Clinical Evidence,” *J. Pers. Med.*, vol. 13, no. 2, 2023, doi: 10.3390/jpm13020333.
- [60] Q. Qi *et al.*, “Platelet Microparticles Regulate Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis,” vol. 49, no. 8, pp. 1099–1103, 2020, doi: 10.1097/MPA.0000000000001631.
- [61] S. Erkrankungen, W. Huber, H. Algül, P. Ap, and S. Fälle, “nekrotisierenden Pankreatitis,” pp. 226–234, 2019, doi: 10.1007/s00108-019-0558-y.
- [62] R. B. Kumar and T. Karim, “Role of Serum Interleukin-6 and C-reactive Protein in Early Prediction of Severe Acute Pancreatitis,” 2022, doi: 10.4103/jwas.jwas.
- [63] G. W. Roberts, C. Larwood, and J. S. Krinsley, “Quantification of stress-induced hyperglycaemia associated with key diagnostic categories using the stress hyperglycaemia ratio,” *Diabet. Med.*, vol. 39, no. 10, pp. 1–10, 2022, doi: 10.1111/dme.14930.
- [64] A. Ahmed, A. Azim, M. Gurjar, and A. K. Baronia, “Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited,” *Indian J. Crit. Care Med.*, vol. 20, no. 3, pp. 173–177, 2016, doi: 10.4103/0972-5229.178182.
- [65] W. Hong *et al.*, “Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis,” *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5297143.
- [66] L. I. K. Bakanli, V. E. Ara, T. Hastanes, H. Anab, U. Tez, and A. To, “Akut pankreatitin şiddetini belirlemede revize atlanta kriterlerinin doğrulaması,” 2017.
- [67] D. Long, Y. Wang, H. Wang, X. Wu, and L. Yu, “Correlation of Serum and Ascitic Fluid Soluble Form Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels with Patient Complications, Disease Severity, Inflammatory Markers, and Prognosis in Patients with Severe Acute Pancreatitis,” *Pancreas*, vol. 48, no. 3, 2019, doi: 10.1097/MPA.0000000000001247.
- [68] Q. Zhang *et al.*, “Soluble urokinase plasminogen activator receptor associates with higher risk, advanced disease severity as well as inflammation, and might serve as a prognostic biomarker of severe acute pancreatitis,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 34, no. 3, 2020, doi: 10.1002/jcla.23097.
- [69] A. Mondino and F. Blasi, “uPA and uPAR in fibrinolysis , immunity and pathology,” vol. 25, no. 8, 2004, doi: 10.1016/j.it.2004.06.004.
- [70] F. Hu, N. Lou, J. Jiao, F. Guo, H. Xiang, and D. Shang, “Biomedicine &

- Pharmacotherapy Macrophages in pancreatitis : Mechanisms and therapeutic potential,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 131, p. 110693, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110693.
- [71] A. Önmez, E. Bilir, and S. Torun, “Akut pankreatit şiddeti ile trombosit lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı, eritrosit dağılım genişliği ve ortalama platelet volümü arasındaki ilişki,” *Konuralp Tıp Derg.*, vol. 11, no. 1, pp. 24–29, 2019, doi: 10.18521/ktd.492274.
- [72] M. Kaplan *et al.*, “A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: Plr and nlr combination,” *J. Med. Biochem.*, vol. 37, no. 1, pp. 21–30, 2018, doi: 10.1515/jomb-2017-0039.
- [73] C. Chen, S. Xia, H. Chen, and X. Li, “Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists,” vol. 14, no. 30, pp. 4735–4738, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.4735.
- [74] D. Zhang, “Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting the Prognosis of Critically Ill Patients with Acute Pancreatitis,” pp. 4491–4498, 2021.
- [75] L. Wei, H. Xie, and P. Yan, “Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy,” pp. 1–8.
- [76] P. Silva-vaz, I. Jarak, P. F. Oliveira, and S. Morgado-nunes, “Plasmatic Oxidative and Metabonomic Profile of Patients with Different Degrees of Biliary Acute Pancreatitis Severity,” 2021.
- [77] Q. Ruan, H. Lu, H. Zhu, Y. Guo, and Y. Bai, “A network-regulative pattern in the pathogenesis of kidney injury following severe acute pancreatitis,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 125, no. November 2019, p. 109978, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.109978.
- [78] T. I. Nassar and W. Y. Qunibi, “AKI associated with acute pancreatitis,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 7, pp. 1106–1115, 2019, doi: 10.2215/CJN.13191118.
- [79] A. Hall, S. Crichton, M. Varrier, D. E. Bear, and M. Ostermann, “SuPAR as a marker of infection in acute kidney injury - A prospective observational study,” *BMC Nephrol.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s12882-018-0990-6.
- [80] J. C. Mossanen *et al.*, “Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor and proenkephalin serum levels predict the development of acute kidney injury after cardiac surgery,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 8, pp. 1–11, 2017, doi: 10.3390/ijms18081662.
- [81] L. Lu *et al.*, “The Systemic Immune-Inflammation Index May Be a Novel and Strong Marker for the Accurate Early Prediction of Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis Patients,” *J. Investig. Surg.*, vol. 35, no. 5, pp. 962–966, 2022, doi: 10.1080/08941939.2021.1970864.
- [82] M. Biyik, Z. Biyik, M. Asil, and M. Keskin, “Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis?,” *J. Investig. Surg.*, vol. 35, no. 8, pp. 1613–1620, 2022, doi: 10.1080/08941939.2022.2084187.