



**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT TANI VE PROGNOZ GÖSTERGESİ  
OLARAK ‘SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN  
AKTİVATÖR RESEPTÖRÜNÜN’ (SU PAR) ROLÜ**

**Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Konya, 2015**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT TANI VE PROGNOZ GÖSTERGESİ  
OLARAK ‘SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN  
AKTİVATÖR RESEPTÖRÜNÜN’ (SU PAR) ROLÜ**

**Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman**  
**Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 141518015nolu Uzmanlık tez projesi olarak desteklenmiştir.

**Konya, 2015**

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

Meram Tıp Fakültesi

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Öğrencinin

Adı Soyadı: KADİR KÜÇÜKCERAN

Numarası:

Ana Bilim / Bilim Dalı: ACİL TIP ANA BİLİM DALI

Programı Tezli Yüksek Lisans Doktora: UZMANLIK TEZİ

Tezin Adı: Akut Pankreatit Tanı ve Prognoz Göstergesi olarak ‘Soluble Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörünün’ (Su PAR) Rolü

Bu tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm.

Öğrencinin imzası

(İmza)

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bizlere yol gösteren ve desteğini esirgemeyen, deneyimlerinden çokça yararlandığım, Acil Tıbbın gelişmesinde herkese örnek olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Başar CANDER hocama,

Tezimi hazırlamamda büyük emeği olan, değerli tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN hocama,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜL, Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN, Doç. Dr. Sedat KOÇAK ve Yrd. Doç. Zerrin Defne DÜNDAR'a,

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı istatistik uzmanı Dr. Adnan Karaibrahimoğlu, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Yrd. Doc. Dr. İbrahim KILINÇ hocaya ve Araş. Gör. Dr. Nejla ÖZER'e,

Asistanlık ve tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum, başta Araş. Gör. Dr. Alpay TUNCAR, Araş. Gör. Dr. Tamer ÇOLAK ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil tıp kliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Asistanlık sürecinin zorluklarını benimle beraber yaşayıp sürekli yanımda olan ve desteğini, sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim hayat arkadaşım Ayşe Betül Küçükceran ve biricik kızım Saliha Zümra KÜÇÜKCERAN' a şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Ekim 2015

Dr. KADİR KÜÇÜKCERAN

## ÖZET

### **Akut Pankreatit Tanı ve Prognoz Göstergesi olarak ‘Soluble Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörünün’ (Su PAR) Rolü, Kadir Küçükceran, Uzmanlık Tezi, Konya, 2015**

**Amaç:** Çalışmamızda, değişik hastalıklarda inflamatuvar sistemin yanıt düzeyini gösterdiği belirtilen biyobelirteç olarak ‘SuPAR’ kullanılarak, akut pankreatit hasta grubunda çalışılacaktır. Bu çalışmada akut pankreatit hasta grubunda SuPAR serum seviyelerinin; tanı koyma ve prognozu belirlemedeki etkinliği; CRP ve diğer rutin laboratuvar sonuçları ile Ranson Kriterleri, Balthazar Kriterleri, Rapid Acute Physiologic Score (RAPS) skoru, Modifiye Glaskow (Imrie) Kriterleri ile kıyaslanarak faydalı olup olmadığı; hastaneye yatış süresini ve hastane içi mortalite ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Bu prospektif araştırma çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Servisine başvuran 18 yaş üstü, travmakaynaklı olmayan karın ağrısı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden başvuruları içermektedir. Bu başvurular, laboratuvar ve radyolojik tetkikler sonucunda akut pankreatit tanısı alıp almadıklarına göre ‘hasta ve kontrol grubu’na ayrıldı. Kontrol grubu, belirtilen yaş aralığında olan, acil servise travma kaynaklı olmayan karın ağrısı ile başvurmuş, ayırıcı tanıda düşünülmesine rağmen akut pankreatit dışı karın içi patoloji tespit edilen hastalardan oluştu. Tüm vakaların demografik özellikleri, iletişim bilgileri, acil serviste acil hekimi tarafından planlanan laboratuvar ve görüntüleme tetkik parametreleri kaydedildi. Hasta grubunda yer alan hastaların bu parametreleri kullanılarak Ranson Kriterleri, Balthazar Şiddet İndeksi, Rapid Acute Physiologic Score (RAPS) skoru, Modifiye Glaskow (Imrie) Kriterleri hesaplanarak kaydedildi. Hasta grubu Ranson Kriterlerine göre 4 ve 4’ün üzerindeki skorlar şiddetli pankreatit, diğerleri hafif pankreatit olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Belirlenen çalışma süresi içerisinde %62,1 (n=59) hasta ve %37,9 (n=36) kontrol kişinin bilgileri alındı. Hasta grubu Ranson Kriterleri’ne göre hastalığın şiddet derecesine göre sınıflandırıldığında %10,2 (n=6) ’nun şiddetli, %89,8 (n=53) ’inin ise hafif olduğu görüldü. Hastalığın etiyoloji sorgulamasında %67,8 (n=40)’i bilyer, %32,2 (n=19) ise non-bilyer hastalıklardı. Çalışmaya alınan kişilerin %44,2’si (n=42) erkek ve %55,8’i (n=53) kadındı. Akut pankreatit grubu ve kontrol grubu arasında suPAR seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark mevcut. suPAR seviyesinin Akut Pankreatit hastalığında ayırıcı tanısı için

uygun olup olmadığının tespit edilmesi için ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı olsa da %50'nin üzerinde bir alan değeri bulunmadığından (AUC=0,254;  $p<0,001$ ) suPAR'ın akut pankreatit hastalığı için tanı koymada yeterli olmadığı anlaşıldı. Akut Pankreatit hastalarında suPAR seviyesi ile diğer parametreler arasında Spearman's Rho korelasyon analizi yapıldı. Glaskow, Ranson ve RAPS skorları ile suPAR seviyesi arasında önemli düzeyde pozitif yönlü yüksek korelasyon vardı (sırası ile Rho=0,79; 0,689 ve 0,593;  $p<0,001$ ). Aynı şekilde hastanede yatış süresi ile de pozitif yönlü anlamlı korelasyona sahipti (Rho=0,376;  $p=0,003$ ). Şiddetli Akut Pankreatit ve hafif Akut Pankreatit hasta grubunda suPAR seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark mevcuttu. Hafif ve şiddetli hastalık gruplarında suPAR düzeyinin tanı belirlemede yeterli olup olmadığının tespit edilmesi için ROC analiz yapıldı. Ancak elde edilen sonuca göre, suPAR düzeyinin akut pankreatit hastalığının şiddetini ayırt etmede yeterli değildi (AUC=0,107,  $p=0,002$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız suPAR seviyesinin AP hastalarında tanı ve şiddetli hastalığı ön görmede etkinliği konusunda yapılan ilk çalışmadır. Elde edilen veriler suPAR seviyesinin karın ağrısı ile başvuran hastalarda hasta ve kontrol grupları arasında farklı çıkmasına rağmen, AP tanısı koymada yeterli olmadığını gösterdi. Aynı şekilde, AP hastalarında hastalığın şiddetini açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmasında rağmen, suPAR seviyesinin AP hastalığının şiddetini gösterme yeterli olmadığı görüldü. Hasta sayısı ve hasta grubu içinde mortalite hızı nedeniyle suPAR'ın AP hastalarının prognozunda etkinliği hakkında yeterli veri elde edilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** suPAR, SIRS, Akut Pankreatit

## SUMMARY

### **The role of ‘Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor’ (SuPAR) as an indicator in making diagnosis and estimating prognosis, Specialty Dissertation, Konya, 2015**

**Objective:** SuPAR, a new biomarker that was shown to demonstrate the responding level of inflammatory system in case of different illnesses, was questioned over patient group with acute pancreatitis. In this study, it was investigated whether SuPAR serum level of patients with acute pancreatitis has efficiency in making diagnosis and estimating prognosis; has usefulness by comparison with results of CRP and other laboratory results, Ranson’s Criteria, Balthazar Criteria, Rapid Acute Physiologic Score (RAPS), Modified Glaskow (Imrie) Criteria; has a relationship with length of stay in hospital and in-hospital mortality.

**Material and Method:** This was a single center prospective study that was hold at Emergency Service of Necmettin Erbakan University Meram Medicine School Hospital and included patients who were over 18 years of age, had non-traumatic abdominal pain and accepted to be included in the study. The patients were separated into two groups that were ‘patient’ and ‘control’ according to having the diagnosis of acute pancreatitis or not. The control group included patients who were over 18 years of age, had non-traumatic abdominal pain and had a diagnosis related with intra-abdominal pathology, but other than acute pancreatitis. All data about demographics, contact information, results of laboratory and radiological imaging tests that emergency physician ordered independently. The scores of Ranson Criteria, Balthazar Criteria, Rapid Acute Physiologic Score (RAPS), Modified Glaskow (Imrie) Criteria were measured by using these results and saved in the patient group. The patient group was also separated into two groups that were severe (having score >3 points) or mild (having score <3 points) disease according to score of Ranson’s Criteria.

**Findings:** The study had data for 59 (62.1%) person in patient group and 36 (37.9%) in control group during the study period. There were 55.8% (n=53) of all who were women. When the patients were reclassified according to severity of disease in association with Ranson’s Criteria, there were 10,2% (n=6) of patients with severe disease. If the etiology was questioned, 67.8% (n=40) patients had biliary disease. The difference between study groups were important statistically for serum levels of suPAR. ROC analysis was performed to determine whether suPAR was suitable for differential diagnosis or not. Although the area

under curve (AUC) was important statistically, suPAR was shown not to be enough to make diagnosis of acute pancreatitis since AUC wasn't below 50% (AUC=0.254;  $p<0.001$ ). Spearman's Rho Correlation Analysis was performed to determine correlation between suPAR and other parameters. There were statistically important correlations in positive direction between suPAR levels and Glaskow Score, Ranson Score and RAPS (Rho=0.79; 0.689 and 0.593 respectively,  $p<0.001$ ). There were also important correlation in positive direction between suPAR level and length of stay in hospital (Rho=0.376;  $p=0.003$ ). The difference between severe and mild disease groups was statistically for serum levels of suPAR. ROC analysis was performed to determine whether suPAR was suitable to differentiate severity of diases or not. Although the area under curve (AUC) was important statistically, suPAR was shown not to be enough to make diagnosis of severe disease since AUC wasn't below 50% (AUC=0.107;  $p=0.002$ ).

**Results:** The study was first one investigating about efficiency of suPAR to make diagnosis and estimate prognosis of acute pancreatitis. The results of suPAR were different between patient and control groups having non traumatic abdominal pain, suPAR was shown to be insufficient to make diagnosis of acute pancreatitis. In similar way, the levels of suPAR were different between sever and mild disease groups having acute pancreatitis, suPAR was shown to be insufficient to make diagnosis of severe disease. There weren't enough data about power of suPAR to estimate prognosis due to number of pateints and mortality rate in patient group.

**Keywords:** suPAR, SIRS, Acute Pancreatitis

# İÇİNDEKİLER

<b>BİLİMSEL ETİK SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 Pankreas .....	2
2.1.1Tarihçe.....	2
2.1.2 Anatomi .....	2
2.1.2.1 Pankreasın bölümleri .....	3
2.1.2.1.1 Caput pankreatis .....	3
2.1.2.1.2 Collum pancreatis .....	4
2.1.2.1.3 Corpus pankreatis.....	4
2.1.2.1.4 Cauda pankreatis .....	4
2.1.2.2 Pankreasın kanlanması.....	4
2.1.2.3 Pankreasın lenfatik drenajı.....	5
2.1.2.4 Pankreasın sinirleri.....	6
2.1.2.5 Pankreas kanalları .....	6
2.1.3 Pankreas fizyolojisi .....	7
2.1.4 Akut pankreatit.....	7
2.1.4.1 Tanımı .....	7
2.1.4.2 Epidemiyoloji.....	8
2.1.4.3 Etiyoloji .....	8
2.1.4.3.1 Safra taşları .....	8
2.1.4.3.2 Alkol .....	9
2.1.4.3.3 Hipertrigliseridemi .....	10
2.1.4.3.4 Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi (ERCP) .....	10
2.1.4.3.5 İlaçlara bağlı pankreatit .....	10
2.1.4.3.6 Hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidi .....	11
2.1.4.3.7 Otoimmün pankreatit.....	11
2.1.4.3.8 Genetik nedenler .....	11
2.1.4.3.9 Abdominal travma .....	12
2.1.4.3.10 Cerrahi sonrası gelişen pankreatit .....	12
2.1.4.3.11 Enfeksiyöz ajanlar .....	12

2.1.4.3.12 Pankreas divisium .....	13
2.1.4.3.13 Oddi sfinkter disfonksiyonu .....	13
2.1.4.4 Akut pankreatit patogenezi .....	13
2.1.4.5 Semptom ve bulgular .....	16
2.1.4.6 Tanı .....	17
2.1.4.7 Labaratuvar bulgular .....	18
2.1.4.8 Radyolojik görüntülemeler .....	19
2.1.4.8.1 Direk grafiler .....	19
2.1.4.8.2 Ultrasonografi (USG) .....	19
2.1.4.8.3 Bilgisayarlı tomografi .....	20
2.1.4.8.4 Magnetik rezonans (MR) .....	22
2.1.4.8.5 Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi (ERCP) .....	22
2.1.4.8.6 Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) .....	22
2.1.4.8.7 Endoskopik ultrasonografi (EUS) .....	22
2.1.4.9 Akut pankreatit prognozunun değerlendirilmesi .....	22
2.1.4.10 Akut pankreatit tedavisi .....	25
2.2 <i>Rapid Acute Physiology Score (RAPS): (Hızlı Akut Fizyolojik Durum Skoru)</i> .....	25
2.3 <i>Solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR)</i> .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
3.1 <i>Çalışma Popülasyonu</i> .....	30
3.1.1 Dahil edilme kriterleri .....	30
3.1.2 Dışlanma kriterleri .....	31
3.2 <i>Numune Alınması ve Biyokimyasal Analiz</i> .....	31
3.3 <i>Çalışmada İncelenen Parametreler</i> .....	31
3.4 <i>İstatistiksel Analiz</i> .....	32
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>

## KISALTMALAR

ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

CFTR: Kistik fibrozis gen mutasyonu

PRSS1: Katyonik tripsinojen gen mutasyonu

SPINK1: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRCP: Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi

ARDS: Akut respitavuar distres sendromu

SIRS: Sistemik enflmatuvar cevap sendromu

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

ADBG: Ayakta direk batın grafisi

USG: Ultrasonografi

MR: Manyetik rezonans

EUS: Endoskopik ultrasonografi

CRP: C reaktif protein

TNF: Tümör nekrozis faktör

suPAR: Soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü

uPA: ürokinaz-tip plazminojen aktivatör

uPAR: uPA reseptörü

RAPS: Rapid Acute Physiologic Score

APACHE II: Yoğun bakım hastalık şiddeti skorum sistemi II

VIP ventilatör ile ilişkili pnömoni

## TABLULAR

<b>Tablo 1</b> Akut pankreatit sebepleri(53).....	9
<b>Tablo 2</b> Akut pankreatit yapan ilaçlar .....	11
<b>Tablo 3</b> Genetik sebeplerden şüphelenilecek durumlar(61) .....	12
<b>Tablo 4</b> Pankreatit yapacak enfeksiyöz ajanlar(66).....	12
<b>Tablo 5</b> Oddi sfinkter disfonksiyonu tiplendirme kriterleri.....	13
<b>Tablo 6</b> Akut pankreatit patogenezi.....	14
<b>Tablo 7</b> SIRS Skorlaması .....	16
<b>Tablo 8</b> Akut pankreatit tanısı(37).....	17
<b>Tablo 9</b> Amilaz yüksekliği yapan sebepler(56) .....	18
<b>Tablo 10</b> Bathazar şiddet indeksi(101) .....	23
<b>Tablo 11</b> Glasgow İmrie Kriterleri(102) .....	24
<b>Tablo 12</b> Ranson Kriterleri(100) .....	24
<b>Tablo 13</b> Akut pankreatitte prognoza etki eden biyokimyasal parametreler(56) .....	25
<b>Tablo 14</b> Rapid Acute Physiology Score (RAPS) .....	26
<b>Tablo 15</b> Hasta ve Kontrol gruplarına göre tanımlayıcı ölçüler .....	35
<b>Tablo 16</b> suPAR için ayırıcı tanı metodolojik değerleri.....	38
<b>Tablo 17</b> suPAR seviyesi ile skorlamalar arasındaki korelasyon tablosu .....	39
<b>Tablo 18</b> suPAR seviyesi ile tam kan ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon tablosu .....	40
<b>Tablo 19</b> Akut Pankreatit hastaları üzerine etki eden faktörlerin lojistik regresyon sonuçları	41
<b>Tablo 20</b> Akut Pankreatit hasta grubunda hastalık şiddet düzeyine göre parametrelerin tanımlayıcı ölçüleri.....	43

<b>Tablo 21</b> Şiddetli AP hastalığı üzerine etki eden faktörlerin lojistik regresyon sonuçları .....	50
<b>Tablo 22</b> Farklı suPAR seviyelerine göre metodolojik tanı oranları.....	51
<b>Tablo 23</b> Tam kan sayımı, biyokimya ve skor parametrelerinin belirlenen cut-off değerlerine göre metodolojik tanı oranları .....	52
<b>Tablo 24</b> Hastalığın şiddeti ile komplikasyon varlığı arasındaki çapraz tablo .....	53

## ŞEKİLLER

Şekil 1 Pankreas anatomisi .....	3
Şekil 2 Pankreasın arterleri .....	5
Şekil 3 Pankreasın venleri.....	5
Şekil 4 Pankreas kanalları .....	6
Şekil 5 Tripsin aktivasyonu sonucu oluşan biyokimyasal süreç (Steer 1997).....	15
Şekil 6 Akut pankreatitte sitokinlerin rolü(76) .....	16
Şekil 7 Akut pankreatitte gray-turner ve cullen belirtisi.....	17
Şekil 8 Pankreas başında nekrotik kitle .....	20
Şekil 9 Pankreasta ödem ve şişlik .....	21
Şekil 10 Pankreas ve retroperitoneal bölgede ödem .....	21
Şekil 11 uPA ve uPAR' in şekilsel yapısı ve suPAR oluşumu.....	26
Şekil 12 suPAR'ın üç farklı formu .....	27
Şekil 13 suPAR ile ilişkili hastalıklar .....	28
Şekil 14 Hasta ve kontrol gruplarına göre albümin düzeyi.....	34
Şekil 15 Hasta ve kontrol gruplarına göre kalsiyum düzeyi .....	36
Şekil 16 Hasta ve kontrol gruplarına göre suPAR seviyesi .....	36
Şekil 17 suPAR seviyesine göre hasta ve kontrol grupları için oluşturulan ROC eğrisi .....	37
Şekil 18 Hastane yatış süresi ile suPAR seviyesi arasındaki saçılım grafiği ve ilişkiyi gösteren model.....	39
Şekil 19 Hastalığın şiddetine göre hastane çıkış şekli dağılımı .....	44
Şekil 20 Hastalığın şiddetine göre mortalite durumu.....	44
Şekil 22 Hastalığın şiddetine göre albümin seviyesi ortalamaları .....	45

<b>Şekil 21</b> Hastalığın şiddetine göre etiyoloji durumu.....	45
<b>Şekil 23</b> Hastalığın şiddetine göre suPAR seviyesi ortalamaları.....	46
<b>Şekil 24</b> Hastalığın şiddetine göre lökosit sayısı ortalamaları .....	46
<b>Şekil 25</b> Hastalığın şiddetine göre nötrofil sayısı ortalamaları .....	47
<b>Şekil 26</b> Hastalığın şiddetine göre AST seviyesi ortalamalar .....	47
<b>Şekil 27</b> Hastalığın şiddetine göre suPAR seviyesi ROC analizi .....	48
<b>Şekil 28</b> Hasta grubunda suPAR seviyesi ile hastane yatış süresi arasındaki ilişki.....	49
<b>Şekil 29</b> Hastalığın şiddetine göre komplikasyon durumu sütun grafiği .....	53

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnaktif halde bulunan pankreas enzimlerinin aktif hale gelerek, pankreas dokusu ve çevre yapıları sindirerek inflamasyon yapma durumuna akut pankreatit denir(1-2-3). Enflamasyon sisteminin aktivasyonu ile SIRS tablosuna yol açabilen, acil serviste karşılaştığımız önemli klinik durumlardan bir tanesidir. Gastrointestinal bozukluklar arasında en sık görülen hastalıklardandır. Hızlı bir şekilde tedavi gerektirir(6) Akut pankreatitli hastalarda artmış morbidite ve buna bağlı artmış hastanede yatış süresi halen önemli bir sorundur. Bu nedenle akut pankreatitli hastalarda prognozu ve hastanede yatış süresini, yoğun bakım ünitesi tedavi gereksinimi ön görecekle belirteçlere ihtiyaç vardır(5). Fakat geniş bir yelpazede klinik bulgularla seyrettiği için prognoz derecelendirilmesi zordur(4). Hastalığın prognozunun önceden tahmin edilmesi, sistemik antibiyotik, yoğun bakım ünitesi tedavi gereksinimi belirlenmesi açısından önemlidir. Günümüze kadar bu amaçla çok sayıda skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en iyi bilinenleri ranson kriterleri, modifiye imrie kriterleri, baltazar kriterleri'dir. Klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntülemelerle oluşmuşlardır.

Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörün çözünebilir formuna suPAR (soluble urokinase plasminogen activator reseptor) denir (7). Endotelial ve malign hücreler ile nötrofiller, aktive T lenfositler ve makrofajları da içeren bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde eksprese olan bir reseptördür. SuPAR sistemik düzeyinin, immune sistemin aktivasyon seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Sepsis grubunda her ne kadar tanısal değeri düşük olsa da, prognoz belirteci olarak kıymetli olduğu bildirilmektedir (8). Sepsis hastalarında hastane içi mortaliteyi gösterme noktasında CRP ve Procalcitonin'den daha iyi olduğu iddia edilmektedir (9).

Çalışmamızda, değişik hastalıklarda inflamatuvar sistemin yanıt düzeyini gösterdiği belirtilen biyobelirteç olarak 'SuPAR' kullanılarak, akut pankreatit hasta grubunda çalışılacaktır. Bu çalışmada akut pankreatit hasta grubunda SuPAR serum seviyelerinin; tanı koyma ve prognozu belirlemedeki etkinliği; CRP ve diğer rutin laboratuvar sonuçları ile Ranson Kriterleri, Balthazar Kriterleri, Rapid Acute Physiologic Score (RAPS) skoru, Modifiye Glaskow (Imrie) Kriterleri ile kıyaslanarak faydalı olup olmadığı; hastaneye yatış süresini ve hastane içi mortalite ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

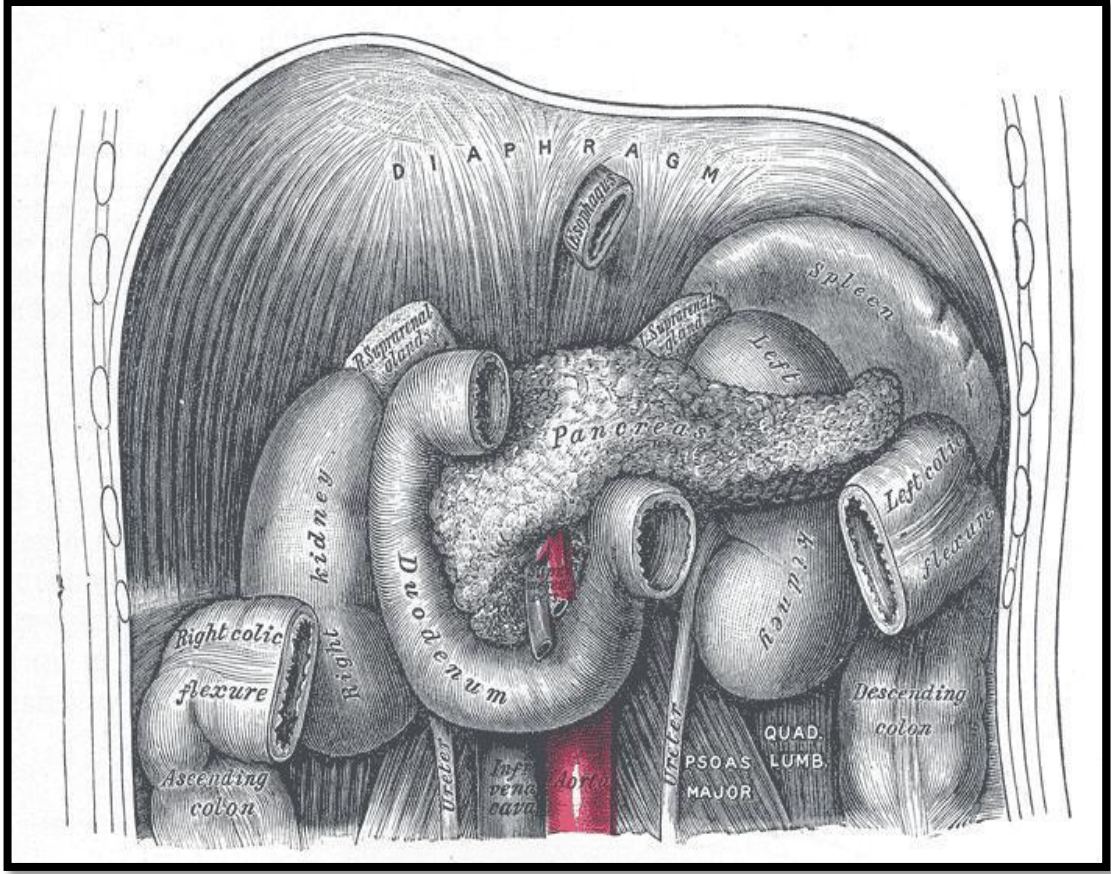
### **2.1 Pankreas**

#### **2.1.1Tarihçe**

Herophilus M.Ö. 300 'lerde pankreası organ olarak tanımlamıştır(10). Bu tarihten 400 yıl sonra Rufus pankreas olarak adlandırmıştır(10). Pare, 1579 yılında akut ve kronik pankreatit tanımını yapmıştır(11). Akut pankreatit, pankreatik gangren ve pankreatik abse gibi patolojik tanımlamalar ilk kez 1856 yılında Ancelet tarafından yapılmıştır(11). Alkolle akut pankreatit arasındaki bağlantıdan bahseden ilk kişi Friedreich ' dir. 1887' de bu bu ilişkiden bahsetmiştir(12). 1901 yılında Opie akut pankreatit nedeni ile ölen bir hastasına yaptığı otopside ampulla vateride safra taşı bularak, akut pankreatit etyolojileri arasında safra taşının olduğunu bulmuştur(13). Bu ilişkiyi ortak kanal teorisini kullanarak açıklamıştır(13-15). Bu teori günümüzde hala tartışılmaktadır. Ranson ve arkadaşları 1974 yılında hastalığın şiddetli olacağını hastalığın erken dönemlerinde gösterecek bir skorlama sistemi bulmuşlardır(16) Emil J. Balthazar ve arkadaşları 1990 yılında bilgisayarlı tomografi kullanarak akut pankreatit şiddetini belirleyecek bir skorlama sistemi geliştirmiştir(17).

#### **2.1.2 Anatomi**

Pankreas, ikinci ve üçüncü lomber vertebralar hizasında yer alan, 15 cm uzunluğunda, 60-140 gram ağırlığında sekretuvar bir organdır. Retroperitoneal yerleşimli, dalak ve duodenum arasında transvers uzanır(18). Pankreas aşağıda omentum majus, önde transver kolon üsttude bursa omentalis ile ilişkilidir(35). (şekil 1).



**Şekil 1** Pankreas anatomisi

### **2.1.2.1 Pankreasın bölümleri**

Pankreas kaput(baş), collum(boyun), corpus(gövde),cauda(kuyruk) olmak üzere bölüme ayrılır. Ayrıca processus uncinatus adlı aksesuar bir lobda bulunmaktadır(19)

#### **2.1.2.1.1 Caput pankreatis**

Pankreasın en geniş bölümüdür. Duodenum' un genellikle ilk üç, daha nadir olarak dört bölümünün oluşturduğu parçasıdır. V. Mesenterica superior'un ve L2 vertebranın sağında bulunur. processus uncinatus denilen bir çıkıntısı mevcut olup buna aksesuar lobda denir. Bu çıkıntı alt kısmında aşağıya ve orta çizgiye doğru uzanır(20,21). Caput pankreatit'in kanlanması a. Pankreatoduodenalis superior-posterior yapar. Ayrıca bu lokalizasyonda ductus choledochus ve ductus pancreaticus'un olması bu bölgeyi cerrahi açıdan hassas yapar.(22-23)

#### **2.1.2.1.2 Collum pancreatis**

Baş ve gövde arasında olan uzunluğu 2-2,5 cm kadar olan pankreasın en kısa ve dar bölümüdür. Üst tarafında pilor ve duodenumun birinci kısmına, alt tarafında vena porta, süperior mesenterik ven ve splenik vene komşudur.

#### **2.1.2.1.3 Corpus pankreatis**

L1 L2 vertebra hizasında bulunur. Prizmaya benzer şekilde 3 yüze ve 3 kenar sahiptir. Anterior yüz midenin arka yüzü ile komşuluk yapar. inferior yüz jejunum ve ileum kıvrımları ile komşuluk yapar. Posterior yüz karnın arka duvarına yapışık olduğundan sekonder retroperitoneal yapıdadır.

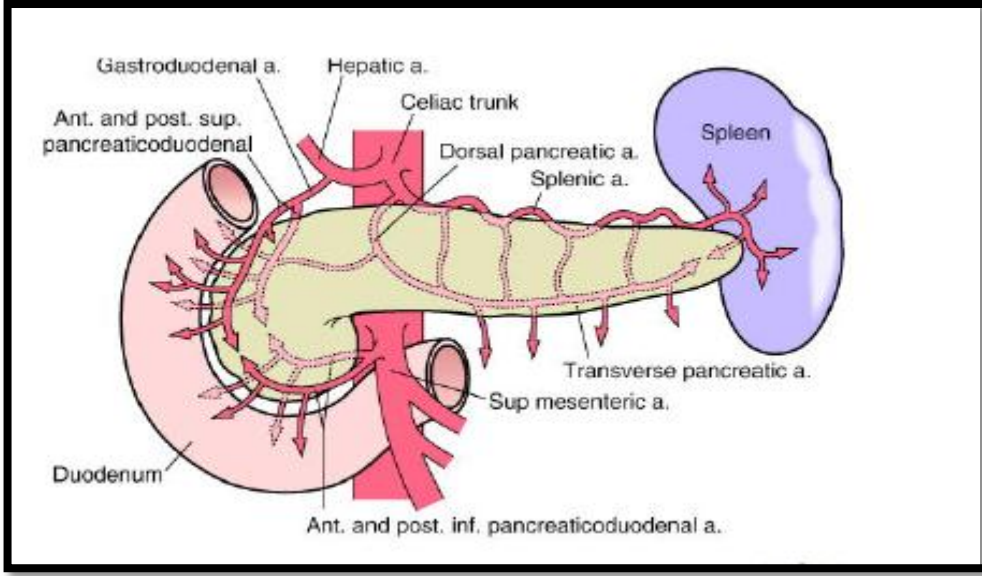
#### **2.1.2.1.4 Cauda pankreatis**

Gövdenin devamı şeklindedir. Tamamen periton ile kaplı olan kuyruk kısmı uzunluğu şekli kişiler arası farklılıklar gösterir. Splenorenal ligamentin içinde olup dalak hilusuna kadar uzanır.

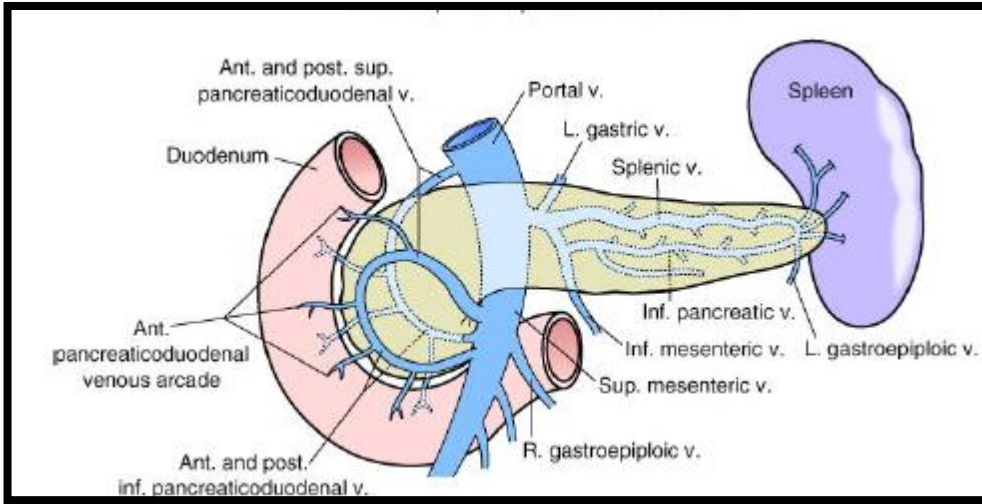
#### **2.1.2.2 Pankreasın kanlanması**

Pankreası besleyen arterler kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Gastroduodenal arter superior pankreatikoduodenal arteri, superior mezenterik arter inferior pankreatikoduodenal arteri besler. Pankreasın üst kenarını splenik arterin küçük dalları besler(24).(şekil 2)

Pankreasın venleri arterler ile yanyanadır. Arterler ile aynı ismi alarak vena portaya dökülür. (Şekil3)



Şekil 2 Pankreasın arterleri



Şekil 3 Pankreasın venleri

### 2.1.2.3 Pankreasın lenfatik drenajı

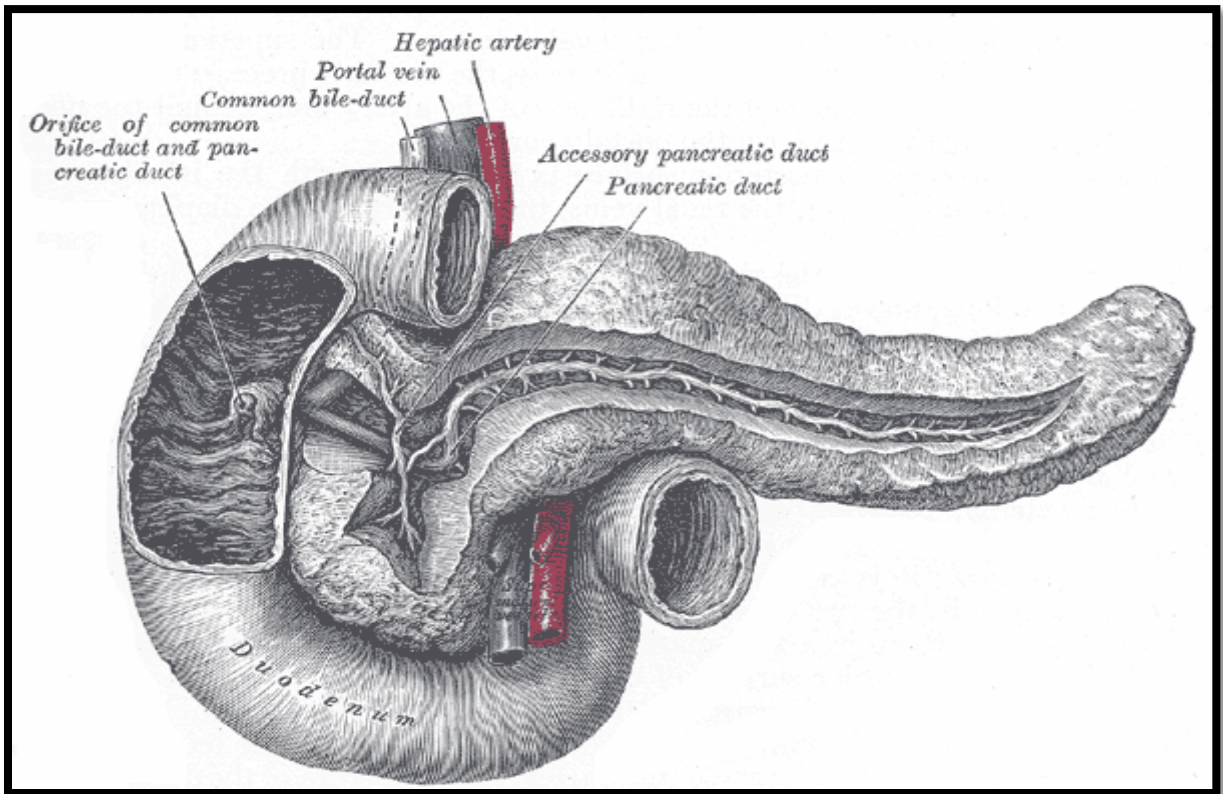
Beş gruba ayrılır. Suprapankreatik lenf nodlarında sonlanan superior nodlar, pankreasın ön ve arka üst yarısından kaynaklanır. Inferior pankreatik lenf nodlarına katılan inferior nodlar pankreasın ön ve arka alt kısmını drene eder. Infrapilörik ve pankreatikoduodenal lenf nodlarına katılan anterior nodlar, pankreasın ön yüz üst ve alt kısımlarını drene eder. Posterior pankreatikoduodenal lenf nodları, aortik, superior mesenterik lenf nodlarına drene olan posterior nodlar pankreas arka yüzü üst ve alt kısımlarını drene ederler. Splenik nodlar pankreas kuyruğunu drene ederler(25)

#### 2.1.2.4 Pankreasın sinirleri

Damar yatakları ile beraber giderler. Çölyak gangliyondan köken alırlar. Pankreas sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir(24)

#### 2.1.2.5 Pankreas kanalları

Wirsung kanalı pankreasın ana kanalıdır. Pankreasın kuyruk kısmından başlayıp gövde boyun ve baş kısmını geçerek papilla vateri ye ulaşır.%70 e yakın popülasyonda wirsung kanalı pankreas başının arkasında ductus koledok ile birleşir. Birleşik kanal şeklinde duodenuma açılır(33-34). Aksesur kanala ise sentorini kanalı denir. Pankreasın baş kısmını drene eder. Wirsung kanalından daha kısadır. Anatomik olarak değişik varyasyonlar gösterirler. Toplumun %60 ında her iki kanalda duodenuma açılır. %30 unda sentorini kör uçla, %10 unda wirsung kör uçla sonlanır(24-27). (Şekil 4)



Şekil 4 Pankreas kanalları

### **2.1.3 Pankreas fizyolojisi**

Pankreas hem endokrin hem ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Pankreas'ın %80 i ekzokrin salgı yapan asiner hücrelerden, % 18'i boşaltım kanallarından oluşur. Yanlızca %1-2 lik kısmı endokrin salgı yapan langerhans adacıklarından oluşur (28-29). Langerhans hücrelerinden insülin, glukagon ve somatostatin salgılanır. Langerhans hücrelerinin %60-80' ini beta hücreleri, %10-20 sini alfa hücreleri, %10 unuda delta hücreleri oluşturur. Beta hücrelerinden insülin, alfa hücrelerinden glukagon ve delta hücrelerinden somatostatin salgılanır(30). Asinüs pankreasın ekzokrin salgı ünitesidir. Bu yapıdan ortalama günde 1,5-3 litre alkali karakterde(ph>8) 20 den fazla enzim içeren sıvı salgılanır. Pankreas salgısı ortamın ph ını düzenleyerek sindirim sistemi için gerekli enzimlerin fonksiyonlarını düzenler(31). Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesi olan protein, karbonhidrat ve yağların sindirilmesi için gerekli enzimleri ihtiva eder. Proteinleri parçalayan enzimlerin en önemlileri tripsin, kimotripsin ve karboksipolipeptidazdır. Proteinleri peptidlere parçalayan enzimler tripsin ve kimotripsindir. Peptitleri aminoasitlere parçalayan enzim ise karboksipolipeptidazdır. Karbonhidratları parçalayan enzim amilaz, yağları parçalayan esas enzim ise lipazdır(32). Proteinleri parçalayan enzimler pankreastan salgılandıklarında inaktif durumundadır. Eğer pankreas içinde iken aktif halde bulunurlarsa pankreasın kendisini sindirirler. Enzimler intestinal kanala geçtikten sonra aktif hala geçerler. Pankreas enzimlerinin inaktivasyonunu sağlayan madde asinüsten salgılanır. Bu maddenin ismi tripsin inhibitörüdür. Tripsin protein parçalayan enzimlerinin aktivasyonundan sorumludur. Tripsin inhibitörü tripsini engelleyerek pankreas enzimleri inaktif halde kalır. Bu sayede pankreas kendi kendine sindirilmemiş olur(36).

### **2.1.4 Akut pankreatit**

#### **2.1.4.1 Tanımı**

Normalde pankreasta inaktif halde bulunan proteolitik enzimlerin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale gelerek pankreas ve çevre dokuları sindirerek oluşan enflamasyona akut pankreatit denir. Bu enflamasyon bakteriyel değildir. Hafif kendini sınırlayan enflamasyondan sistemik komplikasyonlara sebebiyet verecek kadar geniş bir yelpazede klinik sonuçlar doğurur(1-2-3). Hafif kendini sınırlayan enflamasyonla giden akut pankreatit hafif seyirlidir. Bu tür pankreatitlerde mikrosirkülasyon bozulmaz ve enflamasyon intesrtisyel ödem şeklinde olur. Komplikasyonlar genellikle olmaz, mortalite beklemeyiz ve pankreas yapısı hasarsız eski haline döner. Pankreatit şiddetli olursa mikrosirkülasyon

bozulur. Asiner hücre nekrozundan peripankreatik yağ nekrozuna kadar ilerleyen kan damarlarını içine alan enflamasyon olur. Mortalite ve morbiditeye sebebiyet verecek lokal ve sistemik komplikasyon beklenir(38). Tanısı aşağıda bahsedeceğimiz üç parametreden en az ikisinin olması ile konulur(37). Akut pankreatit için karakteristik tarzda karın ağrısı olması(ani başlangıçlı kuşak tarzında üst karın ağrısı). Serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin normalin üç kat veya daha fazla olması. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi de akut pankreatit için spesifik bulguların olması(37).

#### **2.1.4.2 Epidemiyoloji**

Yukarıdada bahsettiğimiz gibi akut pankreatit morbidite ve mortalite beklenen önemli bir hastalıktır. 100.000'de 4,9 ile 35 arasında değişen yıllık insidansı mevcut. Her yıl ortalama 300.000 den fazla hasta akut pankreatit tanısı konularak Amerika Birleşik Devletleri'nde hospitalize ediliyor. Bu yatan akut pankreatitli hastaların yaklaşık 20.000'ni mortal seyrediyor(39). Bazen hafif seyirli hastalıkların tanısı atlanıyor. Bunun sonucunda önlenemez sebepler ekarte edilmediği için ikincil atak sonucunda mortalite meydana gelebiliyor. Vakaların % 80 i hafif şekilde gider. %20 si ise şiddetlidir. Daha öncede bahsettiğimiz gibi hafif seyirli de mortalite ve morbidite beklemiyoruz. Şiddetli pankreatitin sıklığında zaman içinde bir azalma meydana gelmemiştir(40).

#### **2.1.4.3 Etiyoloji**

Akut pankreatit sebebinin bulunması tedavi açısından önemlidir. Sekonder etyolojinin bilinmesi tekrarlayan atakları engeller. Akut pankreatitli hastaların %70-80' inde etyolojik ajan olarak safra taşı ve alkol mevcuttur(41). Etiyolojik sebepler arasında en sık gözükten safra taşı ve alkolün ülkeler arası birbirlerine oranları genellikle değişmekte. Ülkemizde ise bu oran safra taşı lehine artmıştır(42). (Tablo 1)

##### **2.1.4.3.1 Safra taşları**

En sık etyolojik sebeptir. Mikrolitiazisde safra taşları arasında bu orana katkıda bulunur. Popülasyonun %70 inde wirsung kanalı papilla vateriye açılmadan önce duktus koledok ile birleşir. Bu duruma ortak kanal diyoruz(33-34). 5 mm nin üzerindeki safra taşlarının ortak kanalı tıkayarak pankreatik kanal basıncı artışına ve bu basınç artışına sekonder pankreas içine safra reflüsü olması ile meydana gelir. Akut pankreatitli hastaların % 35-40 ında etyolojik sebep safra taşıdır. Safra taşı olan her hasta akut pankreatit geçirmez.

**Tablo 1** Akut pankreatit sebepleri(53)

Etyolojik sebep	Görülme oranı
Safra taşı	%35-40
Alkol	%35
Hipertrigliseridemi	%1,3-3,8
Post ERCP	%2
İlaca bağlı	%2
Hiperkalsemi	%0,5
idiyopatik	%10
Otoimmün	
Genetik nedenler	
Travma	
Enfeksiyöz nedenler	
Pankreas divisium	
Oddi sfinkter disfonksiyonu	

Safra taşı olan hastaların %3-7 sinde akut pankreatit gözükür. Safra taşı olan erkeklerde normal popülasyona göre akut pankreatit gelişme riski 14-35 kat artarken bu oran kadınlarda 12-25 kattır(43-44).

#### **2.1.4.3.2 Alkol**

Akut pankreatitli hastaların %35 inden alkol sorumludur(45). Toplumda genç erkeklerde kadınlara nazaran daha sık gözükür(46). Kronik alkol bağımlıların %10 unda akut pankreatit gelişiyor(46-47). Günde 100 gramdan daha fazla olmak üzere en az 5 yıl alkol alımı sonucu alkole bağlı pankreatit gelişir(47). Alkol asiner hücreleri duyarı hale getirerek proteinden zengin salgılar oluşturuyor. Bu proteinden zengin salgılar pankreatik kanalda tıkaç oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca alkol pankreas kanallarının geçirgenliğini bozduğu, oddi sfinkterini gevşeterek reflüye sebebiyet verdiği, golgi cisimciğinde sindirim ve lizozomal enzimleri ayıran mekanizmayı bozarak pankreas enzimlerinin aktivasyonuna sebebiyet verdiği düşünülüyor(49). Ama hala mekanizma tam çözülememiştir. Genetik ve çevresel faktörlerde alkole bağlı pankreatiti artırdığı bildirilmekte. Sigara içen kişilerde içmeyenlere göre alkolik pankreatit görülme riski 4,9 kat artıyor(48).

### **2.1.4.3.3 Hipertrigliseridemi**

Akut pankreatitli hastaların %1,3-3,8 inden sorumludur(53). Hipertrigliserideminin akut pankreatiti tetikleyebilmesi için serum trigliserid düzeyinin 1000 mg/dl nin üzerinde olmalıdır(52). Genetik sebeplere bağlı hipertrigliseridemi genellikle çocukluk çağında olur. Konjenital tip I, II, V hiperlipidemi en sık akut pankreatit yapan genetik sebeplerdir. Diyabet, obezite ve alkol bağımlılığı ise erişkinlerde hipertrigliseridemi yapan en sık sebeplerdir(40). Açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatotoksik olmasından dolayı akut pankreatit gelişebileceği düşünülse de mekanizma tam olarak bilinmemektedir(53). Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitte serum amilaz seviyesi normal ya da normalin hafif üstünde beklenir. Bu hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatite özgü bir bulgudur. Bunun sebebi laktasent serumun amilaz düzeyinde hemodilüsyona sebebiyet vermesine bağlanmaktadır(51).

### **2.1.4.3.4 Endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi (ERCP)**

Akut pankreatitli hastaların % 2 sini oluşturur(53). Tüm ERCP yapılan hastaların % 5 inde akut pankreatit gözükür. ERCP ye bağlı akut pankreatit vakaları genellikle hafif şekilde seyreder. Gene de %5-10 unda şiddetli olabilir. ERCP ye bağlı akut pankreatit genellikle endoskopiye yapanların tecrübesizliği, kanülasyonun zor olduğu vakalar, precut sfinkterotomiye sekonder ödem ve vazospazm olması, verilen kontrastın basınçlı verilmesi sonucu oluşabilir. Distal koledok çapının dar olması ve pankreatik sfinkter basıncın yüksek olması riski artırır(34-56). ERCP sırasında pankreatik kanala stent konulması sonrasında gelişen akut pankreatit riskinin %13,8 den %5,8 e indirmiştir(40,54).

### **2.1.4.3.5 İlaçlara bağlı pankreatit**

Akut pankreatitli hastaların %2 sini oluşturur(53). Genellikle hafif seyirli kendini sınırlayan bir pankreatite sebebiyet verir. Bildirimleri vaka örnekleri şeklinde olmuştur. Ayrıntılı bir çalışma çok az yapılmıştır. İlaç grupları arasında aminosalsilatlar, sulfonamidler, diüretikler, ve ACE inhibitörleri akut pankreatit yapabileceği düşünülmüştür(57). Aminosalsilatlar, sulfonamidler idiyosenkrazi ile, diüretikler direkt toksik etki ile, ACE inhibitörleri anjiyoödem yolu ile akut pankreatit yapabilir(57). Akut pankreatite sebebiyet verecek ilaçlar aşağıda sıralanmıştır. (Tablo 2)

**Tablo 2** Akut pankreatit yapan ilaçlar

Tiazidler	Valporik asid	Sülfonamidler
Pentamidin	Asetilkolinesteraz inhibitörleri	Azotiopürin
Prokainamid	Tetrasiklin	L-asparaginaz
Nitrofurantoin	Furosemid	6-merkaptopürin
Dieoksinozin	Metildopa	Östrojenler

#### **2.1.4.3.6 Hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidi**

Tüm akut pankreatitli vakaların %0,5 inden sorumludur(53). Pankreatik kanalda kalsiyum depolanması, tripsinojenin aktif hale gelmesi ve asiner hücrelerde sentez ve sekresyon fazındaki etkileri sonucu akut pankreatit yaptığı düşünülmektedir(58-59).

#### **2.1.4.3.7 Otoimmün pankreatit**

Otoimmün pankreatit subakut seyirli ve kliniğinde genellikle sarılık olan bir tablodur(53). Otoimmün pankreatit pankreasta ödem oluşturan, lokal kitle görüntüsü veren, proksimal pankreatik kanalda düzensiz daralma ile giden, dokuda IgG4 içeren lenfoplasmotik hücre infiltrasyonu ve serumda IgG4 artışı ile karakterize klinik bir durumdur(60).

#### **2.1.4.3.8 Genetik nedenler**

Genetik nedenler arasında kistik fibrozis gen mutasyonu (CFTR), katyonik tripsinojen gen mutasyonu (PRSS1), serin proteaz inhibitör kazal tip 1 (SPINK1) gösterilir(62-63-64). Otozomal dominant veya otozomal resesif olabilirler. Genetik sebepler tripsinin erken aktivasyonu bunun sonucunda inaktif olamaması veya pankreatik salgının artması sonucu akut pankreatit yaparlar(61-62). Akut pankreatit geçiren hastalar hangi durumlarda genetik sebeplerden şüphelenileceği durumlar aşağıda belirtilmektedir(61)(Tablo: 3). Tablo 3 de belirtilen durumlardan bir veya birden fazlası olduğu vakit hemen genetik test yapılması tavsiye edilmektedir(61).

**Tablo 3** Genetik sebeplerden şüphelenilecek durumlar(61)

1	Ailede rekürren pankreatit atakları olması, idiyopatik kronik pankreatit olması ya da çocukluk çağında geçirmiş olmak
2	Pankreatit ile ilişkisi belirlenmiş mutasyonların ailede bulunması
3	İdiyopatik rekürren pankreatit olması

#### **2.1.4.3.9 Abdominal travma**

Künt travmaların %0,2 sinde, penetran travmaların %1 inde pankreas yaralanması gözükür(46). Yani penetran travmalara bağlı zedelenme künt travmalara göre daha sık gözükür(52). Pankreas yaralanması sonucu bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile görüntülenen pankreatik asit meydana gelir(53). Travmaya sekonder gelişen duktal hasarlar genellikle künt travmalara bağlı oluşur ve ERCP yöntemi ile yerleştirilen stent aracı ile tedavi edilebilir(65).

#### **2.1.4.3.10 Cerrahi sonrası gelişen pankreatit**

Operasyon sırasında gelişen hipotansiyon, operasyon esnasında kullanılan ilaçlar, litotripsi, operasyon esnasında pankreasa yapılan manipülasyonlar pankreatit gelişmesine sebebiyet verebilir(53).

#### **2.1.4.3.11 Enfeksiyöz ajanlar**

Akut pankreatite sebebiyet veren en sık enfeksiyöz ajanlar kabakulak ve coxsackie B dir(53). Tablo 4 de pankreatit yapacak diğer enfeksiyöz ajanlar belirtildi(66).

**Tablo 4** Pankreatit yapacak enfeksiyöz ajanlar(66)

Kabakulak	Mikoplazma
Coxsackie B	Salmonella
Hepatit B	Leptospira
Sitomegalovirüs	Legionella
İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV)	Aspergillus
Herpes simpleks virüsü	Ascaris
Toksoplazma	

#### **2.1.4.3.12 Pankreas divisium**

Tüm sağlıklı bireylerin %7 sinde pankreas divisium saptanır(53). Embriyonel dönemde pankreasın ventral ve dorsal bölümlerinin kaynaşmaması sonucu bu iki bölüme ait kanalların ayrı ayrı drene olması durumuna pankreas divisium denir(67). Pankreatik salgının çoğu dorsal kanal ile minör papillaya (aksesuar papilla) açılır. Ventral kanaldan pankreas başı drene olur(53). Bu şekilde dominant kanal dorsal kanal olduğundan; pankreasın ekzokrin salgısı arttığında kanal kalibresinin tüm drenajı sağlamaya yeterli olmaması, buna bağlı aksesuar papilla nekrozu gelişmesi, kanal içinde basıncın artması sonucu pankreatit gelişmektedir(56). Pankreas divisium olan insanların %95 inde pankreatit gelişmez. Pankreatit gelişen pankreas divisiumlu hastaların dorsal kanalın proksimalinde darlık, distalinde dilatasyon saptanır(68). Bu nedenle dorsal kanalda darlık yapmayan ama pankreatit geçiren pankreas divisiumlu hastaların akut pankreatit sebebinin her zaman bu anatomik bozukluğa bağlamak tartışmalıdır(68).

#### **2.1.4.3.13 Oddi sfinkter disfonksiyonu**

Oddi sfinkter disfonksiyonu olması için sfinkter basıncın istirahat halinde 45 mmHg'nin üstünde olması ve safra kanalı ve pankreas kanalından kontrast maddenin 7 dakikadan geç boşalması gerekir(56). Oddi sfinkter disfonksiyonu 3 tipe ayrılır. Tablo 5 de bahsedilen kriterlerden üçünü birden karşılayana tip 1, bir veya iki kriteri karşılayana tip 2, hiçbirini karşılamayana tip 3 denir(69).

**Tablo 5** Oddi sfinkter disfonksiyonu tiplendirme kriterleri

1.	Karın ağrısı ile birlikte amilaz, lipazın bir buçuk katından fazla olması
2.	Pankreas başındaki kanalda 6mm lik dilatasyon olması
3.	ERCP de kontrast drenajın 7 dakikadan geç olması

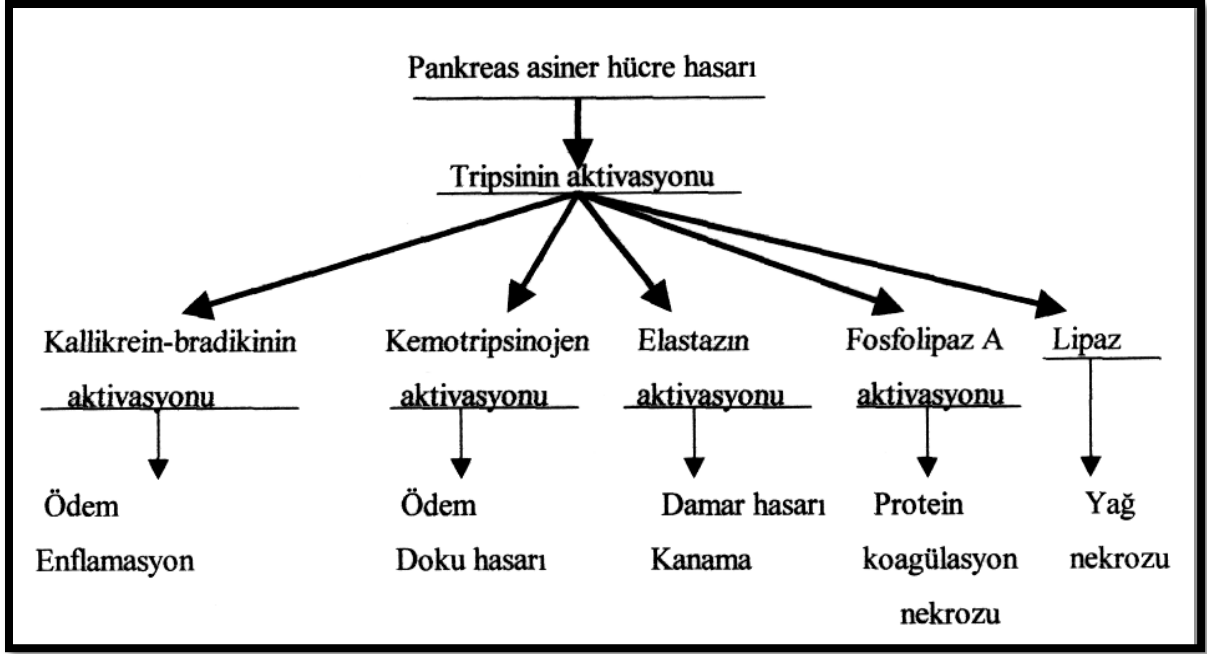
#### **2.1.4.4 Akut pankreatit patogenezi**

Tablo 6 da belirtildiği gibi 5 önemli teori patogenezinden sorumlu tutulur.

**Tablo 6** Akut pankreatit patogenezi

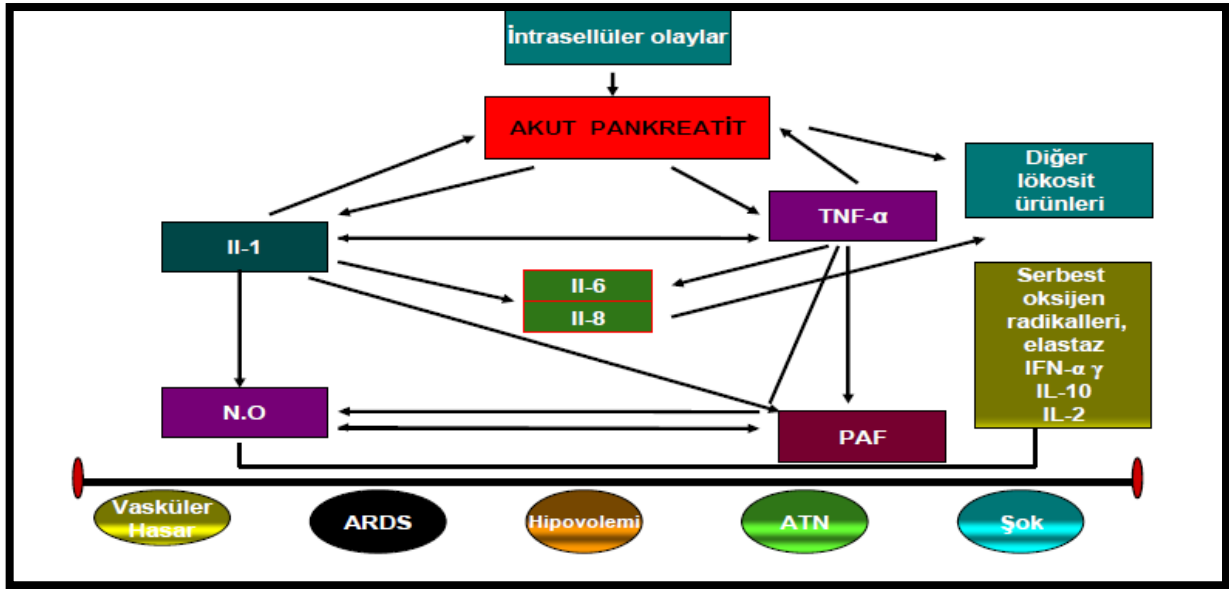
Obstrüksiyon- sekresyon teorisi	Duktal basınç artışı sonucu duktal yırtılma olur. Pankreas enzimleri parankime sızar.
Ortak kanal teorisi	Safra reflüsü sonucu mukazal bariyer bozulur. Enzimler aktif hale gelir ve pankreas geçirgenliği artar
Duodenal reflü teorisi	Reflü sonucu enterokinaz pankreasa geçer. Enzimler aktif hale gelerek pankreatit meydana gelir.
Kanal geçirgenliğinin artması	Alkol, hiperkalsemi gibi sebeplerle olur.
Enzim otoaktivasyonu	Mekanizma tam bilinmiyor.

Yukarıda bahsedilen patogenezlerin ortak sonucu asinüs içinde proteolitik enzimlerin aktif hale gelmesi ile pankreasın kendi kendini sindirmesidir(70). Buna otodijesyon denir. Bu sindirim sonucu pankreasta enflamasyon meydana gelmektedir. Pankreastaki enzimlerin aktif hale gelmesinden asıl sorumlu enzim tripsinojendi(71). Tripsinojen aktif hale yani tripsine dönüştükten sonra birçok biyokimyasal kaskadı başlatarak diğer proenzimlerinde aktif hale gelmesinden sorumlu olur(70-71).Normalde tripsinojeni enterokinaz tripsine dönüştür(18). Pankreas içinde aktif hale gelmesini engelleyen madde tripsin inhibitörü ve düşük kalsiyum seviyeleridir(36). Oluşan tripsin sonucu kallikrein-bradikinin sistemi aktif hale gelerek damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur.Vazoaktif peptitlerin artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelir. Tripsin aynı zamanda elastazı aktif hale getirerek damarlardaki elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olur. Tripsin ayrıca fosfolipaz A yı aktif hale getirerek pankreas parankiminde nekroza neden olur. Bu nekrozu hücre duvarlarını tahrip ederek meydana getirir. Fosfolipaz A aynı zamanda akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak Akut Respiratuvar Distres Sendromuna (ARDS) sebebiyet verir(72-73). Şekil 5 de oluşan tripsin sonucu meydana gelen biyokimyasal sürecin şematize halini göreceksiniz.



**Şekil 5** Tripsin aktivasyonu sonucu oluşan biyokimyasal süreç (Steer 1997)

Tripsinojen aktivasyonu sonucu pankreasta meydana otodijesyona asiner hücreler belli sitokinleri salgılayarak cevap verir. Bunlar; TNF-a (tümör nekroz faktör), IL-1, IL-2, IL-6 gibi proinflatuar sitokinler, IL-1, IL-10 reseptör antogonisti gibi antienflatuar sitokinlerdir. Bu sitokinler pankreatik hasara yol açmazlar ancak lokal ve sistemik yanıtın provoke olmasına sebebiyet verir. Sonuç olarak IL-1, TNFa ve IL-7, nötrofiller ve makrofajlar pankreas parankimine girerler. Bunun sonucunda daha fazla TNF-a, IL-1, IL-6, reaktif oksijen radikali, prostaglandin, trombosit aktive edici faktör ve lökotrien salgılanmasına yol açar(74-75(şekil 6). Bu enflatuar süreç sonunda pankreas mikrosirkülasyonunda hasar ve pankreas permeabilitesindeki artış ne kadar fazla olursa akut pankreatit şiddeti de o kadar fazla olur.



Şekil 6 Akut pankreatitte sitokinlerin rolü(76)

Enflamatuvar sitokinler sayesinde oluşan intrapankreatik ve ekstrapankreatik enflamasyonun artması ile bazı akut pankreatitli hastalarda sistemik enflamatuvar yanıt (response) sendromu (SIRS) gelişebilir(tablo 7)(77).

**Tablo 7 SIRS Skorlaması**

Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının olması	
1.	Ateş>38,5 °C veya <35 °C
2.	Nabız>90/dakika
3.	Solunum>20/dakika veya PaCO <sub>2</sub> <32mmHG
4.	WBC:>12000 hücre/ml veya <4000 hücre/ml veya >%10 immatür formlar (band)

#### 2.1.4.5 Semptom ve bulgular

Akut pankreatitli hastalar en sık karın ağrısı şikayeti ile başvurur(46-47-78-79). Ağır yenen bir yemekten sonra ağrının şiddeti artar. Tipik olarak üst kadranda kuşak tarzında ve sırtta doğru yayılır. Fakat ağrı her zaman karın bölgesinde olmaz, toraksın alt bölgelerinde bile izlenebilir(46-79). Genellikle ağrı ani başlar ve şiddetli bir şekilde sürekli devam eder(47-79). Ağrının olmadığı klinik durumlar veya ağrının karakterinde azalma olduğu durumlarda akut pankreatit tanısı değilde diğer ayırıcı tanılar düşünülmelidir(47). Öne eğilmekle ağrının şiddeti azalabilir. Ağrıya bulantı ve kusma genellikle eşlik eder. Bulantı kusma, ağrı şikayetinde sonra başlar(46-79). 39 dereceye varan ateş gözükebilir. Retroperitoneal sıvı kaçağına bağlı hipovolemi, hipotansiyon ve taşikardi gözükebilir. Deri turgorunda azalma

meydana gelebilir. Yaşlı hastalarda hipovolemik şoka bağlı mental durum değişikliği gözükabilir. Bilyer pankreatitte sarılık olabilir(46-47). Çok nadirde olsa bazı vakalarda hemoperitoneum sonucu göbek etrafında mavimsi renk oluşur(80). Buna cullen belirtisi denir(80). Bazende retroperitoneal kan birikimi sonucu gray-turner belirtisi oluşur(80) (şekil 7). Hipokalsemiye bağlı tetani bazı olgularda gözükabilir.



**Şekil 7** Akut pankreatitte gray-turner ve cullen belirtisi

#### **2.1.4.6 Tanı**

Tanısı tablo 8 de bahsedeceğimiz üç parametreden en az ikisinin olması ile konulur(37).

**Tablo 8** Akut pankreatit tanısı(37)

1.	Akut pankreatit için karakteristik tarzda karın ağrısı olması(ani başlangıçlı kuşak tarzında üst karın ağrısı)
2.	Serum amilaz ve/veya lipaz değerlerinin normalin üç kat veya daha fazla olması.
3.	Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi de akut pankreatit için spesifik bulguların olması

#### 2.1.4.7 Labaratuvar bulgular

Akut pankreatit hastalarında asiner hücrelerde sentezlenen enzimlerin artması sonucu amilaz, lipaz, tripsinojen ve elastaz gibi enzimlerin serum seviyeleri yükselir(56). Ölçümün kolaylığı nedeni ile sıklıkla amilaz tercih edilir. Stock 1916’ da ilk defa akut pankreatitte amilaz yüksekliğini tespit etmiştir(56). Serum amilaz seviyeleri hastalığı takiben ilk birkaç saatte tepe değerlerine ulaşır, 3-5 gün yüksek seyretmektedir(82). Amilaz yüksekliği tespit edilen hastaların %65 i akut pankreatit tablosundadır. Yani spesifitesi %65 dir. Akut pankreatit li hastaların %95 inde amilaz yüksek tespit edilir. Yani sensitivitesi %95 dir. Amilaz yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon yoktur(81). Akut pankreatit olup normal amilaz seviyeleri hiperlipidemi durumlarında gözükabilir(51). Alkole bağlı pankreatitlerde de serum amilaz seviyeleri çok yükselmez. Genel olarak alkolik pankreatit olgularında serum amilaz değerleri daha az yükselme eğilimindedir (83). Amilaz yüksekliği olup akut pankreatit olmayan birçok sebep vardır(tablo 9).

**Tablo 9** Amilaz yüksekliği yapan sebepler(56)

İntraabdominal nedenler	
1.	Pankreas hastalıkları (akut pankreatit, kronik pankreatit, travma, karsinom, psödokist, pankreatik assit, abse)
2.	Pankreas dışı hastalıklar (safra yolu hastalıkları, basrak tıkanıklıkları, mezenter enfarkt, perfore peptik ülser, peritonit, afferent loop sendromu, akut apandisit, ektopik gebelik rüptürü, salpenjit, rüptüre aort anevrizması)
Extraabdominal nedenler	
1.	Tükürük bezi hastalıkları ( kabakulak, parotit, travma, kalkül, radyasyon sialadeniti)
2.	Amilaz atılım bozukluğu ( böbrek yetersizliği, makroamilazemi)
3.	Diğer ( pnömoni, pankreatik plörezi, mediastanel psödokist, serebral travma, ciddi yanıklar, diyabetik ketoasidoz, gebelik, ilaçlar)

Lipaz amilaza göre daha spesifik bir tanı yöntemidir(79-87). Yani lipaz yüksekliği olup akut pankreatit olmayan hastaların oranı amilaza göre daha düşüktür(79-87). Bu yüzden amilazdan daha değerlidir(86). Amilazdan daha sonra yükselir. Normal seviyeye daha geç ulaşır. Geç yükselmesinden dolayı gecikmiş vakalarda tanısal değer taşır(18-71). Lipaz/amilaz seviyesi 2 nin üzerindeki akut pankreatitli hastaların etyolojisinde genellikle alkol bulunur.

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) genellikle bilyer kaynaklı akut pankreatitte artar(46-79). ALT düzeyinin 150 IU/L üzerinde olması %95 oranında bilyer pankreatiti düşündür(84).

Akut pankreatitte CRP de yükselebilir. Akut faz reaktanı olup enflamatuvar süreçten dolayı artması beklenir. Akut pankreatite spesifik değildir. Kötü prognoz kriteridir. CRPnin 150>mg/dl olması pankreatitin şiddetli olduğunu gösterir. Uzun süreli yükseklik pankreas nekrozunu düşündürmelidir(81).

Lökositoz enflamasyondan dolayı beklenen bir tablodur(46). Akut pankreatitli hastalar genellikle hiperglisemiktir(79). Yağ nekrozuna bağlı hipokalsemi görülebilir. Genellikle hipoalbuminemiye bağlı serum kalsiyum seviyesi düşer. Çoğu zaman iyonize kalsiyum düzeyi normaldir(79).

#### **2.1.4.8 Radyolojik görüntülemeler**

##### **2.1.4.8.1 Direk grafiler**

Özellikle solda bazal atelektazi, diafragma yükselmesi ve plevral effüzyon gözükebilir(18-87-88). Akut pankreatite bağlı ARDS gelişebileceğinden fizik muayene ile korele PA akciğer grafisi çekilmesi unutulmamalıdır.

Ayakta direkt batın grafisinde (ADBG) akut pankeatite özgü bir bulgu yoktur. Pankreas enflamasyonuna bağlı oluşan lokal ileus nedeni ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumdaki gaz gölgesinin oluşturduğu sentinel loop, kolonda sağ tarafta hava yokken solda geniş kolonik gazın oluşturduğu cut-off belirtileri ADBG de görülebilir(56). Daha nadir olarak pankreastaki kalsifikasyon ve safra kesesindeki taş, retroperitoneal oluşan ödem sonucu psoas gölgesinin silinmesi görülür(56).

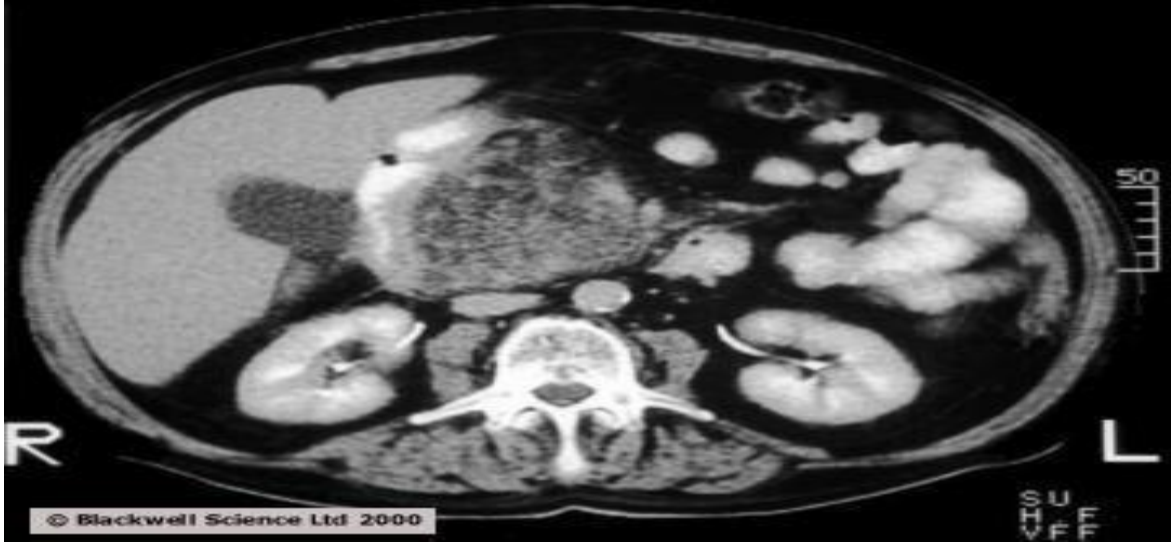
##### **2.1.4.8.2 Ultrasonografi (USG)**

Akut pankreatitte ultrasonografi başlangıç aşamasında en yararlı görüntüleme yöntemidir. Ucuz olması, noninvaziv bir yöntem olması ve sık sık tekrar edilebilmesi avantajlarıdır. Akut pankreatitte tanısal olarak değilde daha çok etyolojinin belirlenmesinde bize çok fayda verir. Etiyolojide bilyer kaynaklı olup olmadığı konusunda bilgi verir. Çünkü safra taşlarına sensitivitesi %100 e yakındır. USG akut pankreatit nedeni ile oluşan pankreastaki değişiklikleri de gösterebilir. Bu değişiklikler oluşan ödem sonucu oluşan

hipoekoik yapı ve bez hipertrofisidir(53). Bu değişiklikler intestinal gaz nedeni ile akut pankreatitli hastaların %30 unda gösterilemez(90).

#### 2.1.4.8.3 Bilgisayarlı tomografi

Akut pankreatitte tanısal olarak USG' den daha faydalıdır. Hafif akut pankreatit atağı düşündüğümüz hastalarda çekilmesi önerilmez. İlk başvuru anında şiddetli akut pankreatit düşünülüyorsa, akut pankreatitin komplikasyonlarından şüpheleniliyorsa ve 72 saatlik tedaviye rağmen klinikte anlamlı düzelme olmuyorsa kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografide normal pankreası, pankreatik ödemi, pankreatik enflamasyonu, pankreatik ve peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist, apse görülebilir(şekil 8-9-10). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan skorlama sistemi mevcuttur. En bilineni baltazar şiddet indeksidir(91). Tomografi kullanılarak evreleme önemlidir(93). Çünkü bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen bir komplikasyon mortaliteyi önemli bir oranda artırır(92). Erken tespit edilen komplikasyon tedavi için önemlidir(72).



Şekil 8 Pankreas başında nekrotik kitle



Şekil 9 Pankreasta ödem ve şişlik



Şekil 10 Pankreas ve retroperitoneal bölgede ödem

#### **2.1.4.8.4 Magnetik rezonans (MR)**

BT' ye alternatif mükemmel bir görüntüleme yöntemidir. Böbrek yetmezliği olan ve iyot benzeri kontrast alerjisi olanlarda ilk tercih edilebilir. MR bazı çalışmalarda çok erken dönemlerde BT' den daha duyarlı olduğu söylenmiştir(94). BT ile kıyaslandığında başarı oranlarının aynı olduğu da gösterilmiştir(93).

#### **2.1.4.8.5 Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)**

İdiyopatik olgularda tercih edilir. İditopatik vakalarda %30-50 oranında etyolojik sebep ERCP ile bulunmuştur. Duktal darlık, ampuller tümör gibi birçok etyolojik sebep bu yöntemle bulunur. En önemli özelliği etyolojik olarak safra taşının olduğu akut pankreatik ataklarında ERCP ile sfinkterotomi yapılarak tedavi şansı sunmasıdır(70-71-88). ERCP' nin bizzat kendisi akut pankreatit yapması, sfinkterotomi sonrası kanama meydana gelebilmesi önemli dezavantajlarıdır(37).

#### **2.1.4.8.6 Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP)**

Bilyer pankreatitli hastalarda koledokolitiazisi % 90 sensitivite, %95 spesifite ile gösterir(95). ERCP kadar sensitivitesi olmasa da noninvaziv, güvenilir ve hızlı bir tanı yöntemi olması avantajıdır. Diğer sıvı içeren organların üst üste örtüşmesinden dolayı duktal görünürlülüğün zayıf olması önemli dezavantajıdır(96).

#### **2.1.4.8.7 Endoskopik ultrasonografi (EUS)**

EUS, MRCP ile kıyaslandığında koledokolitiazisi göstermede daha hassastır(53). Pankreatik bilyer kanallar hakkında bilgi verir.

#### **2.1.4.9 Akut pankreatit prognozunun değerlendirilmesi**

Akut pankreatit prognozunun hastanın ilk başvurusu anında erken değerlendirilmesi tedavi açısından kilit önem taşır. Çünkü şiddetli akut pankreatit atağı geçiren hastalarda mortalite ve komplikasyonlar sık gözükür ve bu yüzden yoğun bakım şartlarında tedavi görmeleri daha uygun olur. Akut pankreatit geniş yelpazede klinik bulgularla seyrettiği için prognoz derecelendirilmesi zordur(4). Gene de hastaların prognostik açıdan değerlendirecek birçok skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu tarz skorlama sistemleri ile beraber BT de gözükten lokal komplikasyonlar, hastada bulunan sistemik komplikasyonlar ve CRP gibi bazı serum belirteçleri de akut pankreatit prognozu hakkında fikir verir(97-98).

İlk kez 1974 yılında Ranson ve arkadaşları genellikle fizik muayene bulgusu olan birçok parametre arasından istatistiksel olarak anlamlı olanları seçerek bir skora sistemi oluşturmuştur(78). Hastanın ilk başvuru anında 5 parametre, 48 saat sonra buna 6 parametre daha eklenerek toplam 11 parametreden oluşan bir skora sistemi. Parametrelerin pozitif olma sayısı artması ile mortalite arasında pozitif yönünde bir ilişki mevcut(46-78). İki veya ikiden az sayıda pozitif ise mortalite % 1-3, 4 pozitif faktör varsa % 100 mortalite tahmin edilmektedir. Sensitivitesi %75, spesivitesi %77'dir. En büyük dezavantajı skoramın tam değerlendirilmesi için 48 saat geçmesi gerekmektedir(46-47). İlk ranson kriterleri alkolik olgular için düzenlenmiş, daha sonra bilyer vakaları da içine alacak şekilde modifiye edilmiştir(tablo 12).

Başka bir skora sistemi olan glasgow İmrie kriterleri ranson kriterlerine benzer parametreler taşır. İmrie kriterleri 8 parametreden oluşur. Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır(99). 3 ve daha fazla pozitif kriter hastalığın şiddetli olduğunu gösterir(tablo 11).

Balthazar şiddet indeksi BT kullanılarak akut pankreatit şiddetini gösteren bir skora sistemi(91). Spesifitesi %88, sensitivitesi %87 dir. Nekroz oranı ve enflamasyon bulgularına göre derecelendirilen en fazla 10 değerine ulaşan bir yöntemdir(101). Eğer skor 6 ve üzerinede ise hastalık ciddi demektir(101)(tablo 10).

**Tablo 10** Bathazar şiddet indeksi(101)

<b><u>BT bulgusu</u></b>	Derece skoru
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal yada difüz büyümesi	1
Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde iki yada daha fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde >yada dolayında gaz varlığı	4
<b><u>Nekroz oranı (%)</u></b>	Nekroz skor
Yok	0
% 30'dan az	2
% 30-50 arası	4
% 50'den çok	6

**Tablo 11** Glasgow İmrie Kriterleri(102)

Po2	<60	Ldh - ast/alt	>600 >200
albumin	<3,2	glukoz	>180
kalsiyum	<8	lökosit	>15000
yaş	>55	üre	>45

**Tablo 12** Ranson Kriterleri(100)

RANSON Kabulde	48 saatte
Non-bilier pankreatit	
Yaş > 55	Azalma Hct > 10%
Lökosit > 16.000	Artış ürede > 5 mg/dl
Glukoz > 200 mg/dl	Ca <sup>++</sup> < 8 mg/dl
LDH > 350 U/L	pO <sub>2</sub> < 60 mmHg
AST > 250 u/L	Baz defisitii > 4 mM
	Sıvı defisiti > 6 L
Bilier pankreatitis	
Yaş > 70	Azalma Hct > 10%
Lökosit > 18.000	Artış ürede > 2 mg/dl
Glukoz > 220 mg/dl	Ca <sup>++</sup> < 8 mg/dl
LDH >400 U/L	Baz defisiti > 5 mM
AST >250 u/L	Sıvı defisiti > 4 L

SIRS' in yüksek olması akut pankreatitli hastalarda mortaliteyi artırdığı gösterilmektedir(tablo 7). Ayrıca Atlanta kriterleri, Apache kriterleri de akut pankreatitli hastalarda prognostik süreçte kullanılan skorum sistemleridir.

Akut pankreatit prognozunun değerlendirilmek amacı ile tek başına biyokimyasal parametrelerden de yararlanır. En önemlisi C reaktif proteindir (CRP). Hastalığın tanısında hayati öneme sahip amilaz ve lipazın prognoz tayininde önemi yoktur(56). Akut pankreatit prognozunda etkisi olan parametreler tablo 13 de belirtilmiştir.

**Tablo 13** Akut pankreatitte prognoza etki eden biyokimyasal parametreler(56)

Nötrofil elastaz	IL-6
Akut faz proteinleri	Tümör nekrozis faktör(TNF)
Tripsinojen aktivasyon peptidi	Ribonükleaz
Pankreatitle ilişkili protein	Anti-proteazlar
Kompleman	Fosfolipaz-A
Methemalbumin	

#### **2.1.4.10 Akut pankreatit tedavisi**

Akut pankreatitli hastalar tedavi açısından ekip çalışması ile yönetilecek bir hasta grubudur(53). Özellikle yoğun bakım ihtiyacı hissedilen şiddetli pankreatit veya komplikasyonları olan pankreatitli hastalar multidisipliner bir tedavi yönetimini hak eder(53). Çünkü radyolog BT' yi yorumlayarak şiddeti belirler, Gastroenterolog eğer bilyer kaynaklı ise ERCP yaparak tedavi ve etyoloji belirlemede katkıda bulunur, Cerrah enfekte nekroz için nekrozektomi yapar, İntaniye uzmanı enfekte akut pankreatitlerde uygun antibiyotiğe karar verir(53). Ön önemlisi tüm bu işlemler yapılırken yoğun bakımdan sorumlu uzman tarafından (acil tıp uzmanı, anestezi uzmanı) hemodinamik monitörizasyonu, sıvı tedavisi yapılarak böbrek, pulmoner ve kardiyovasküler yetmezliğe gidişi önlenerek hastalığın tedavisinde yönetimi üstlenilecektir.

#### **2.2 Rapid Acute Physiology Score (RAPS): (Hızlı Akut Fizyolojik Durum Skoru)**

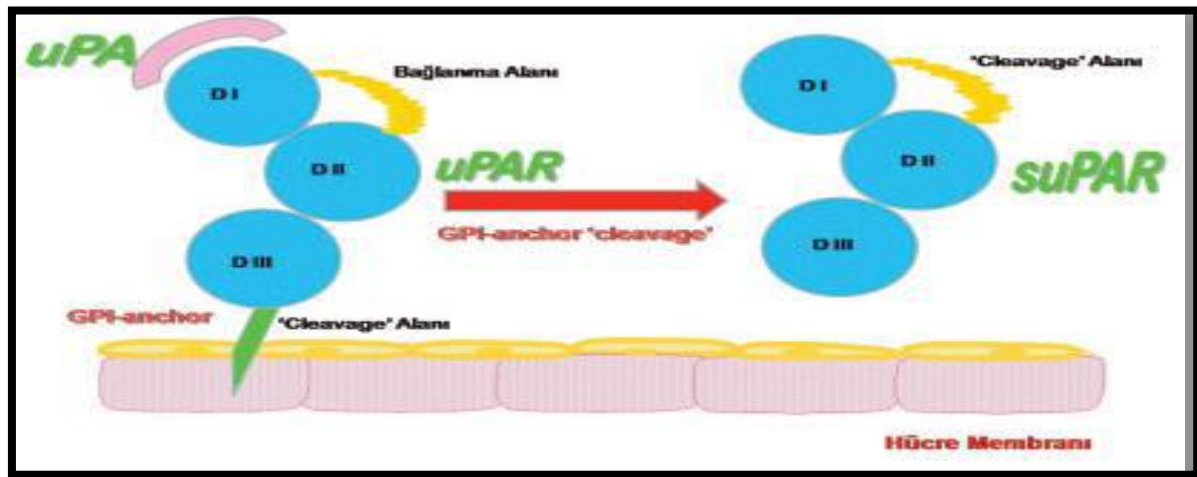
APACHE II'nin kısaltılmış versiyonudur. Fizyolojik değişken olarak; dakika kalp hızı, dakika solunum sayısı, kan basıncı ve Glasgow Koma Skalası skorunu içerir. Öncelikli olarak helikopterle transfer edilen hastalar için hastane öncesi bir skora yöntemi olarak geliştirilmiş ve uzun süre bu amaçla kullanılmıştır (26-50-55-85). RAPS sisteminin acil serviste prognostik değerlendirme aracı olarak kullanımının en önemli avantajı kolayca toplanabilecek dört parametreden oluşmasıdır.

**Tablo 14** Rapid Acute Physiology Score (RAPS)

Puan	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Ortalama arteriyel basınç	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Kalp hızı	>179	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Solunum sayısı	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
GKS	<5	5-7	8-10	11-13	>13				

### 2.3 Solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (SuPAR)

Ürokinaz tip plazminojen aktivatör sistemi bir proteaz sistemidir. Bu sistem içinde serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör(uPA), uPA reseptörü(uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden oluşur(şekil 11).

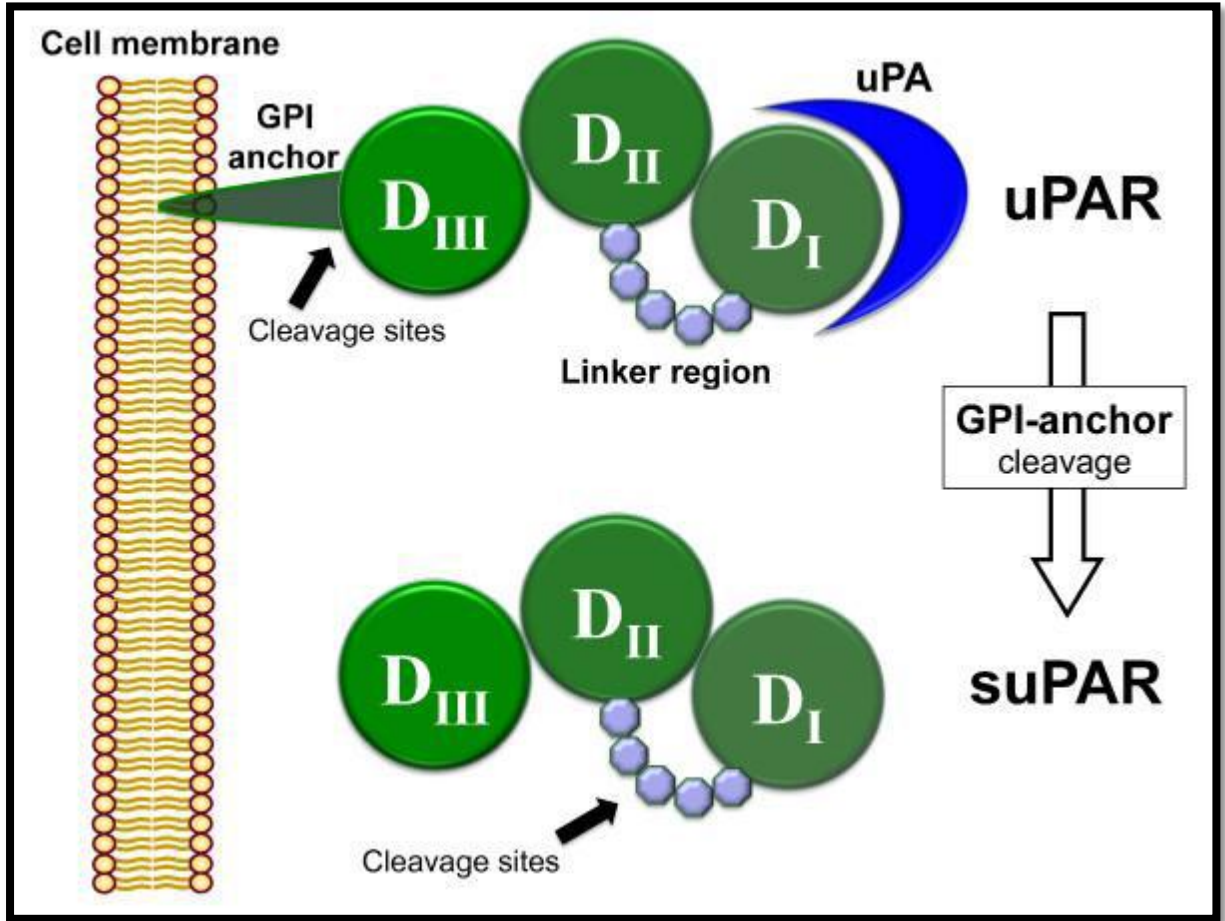


**Şekil 11** uPA ve uPAR' ın şekilsel yapısı ve suPAR oluşumu

Çoğunlukla nötrofil, monosit, makrofaj ve aktive T hücreleri gibi kan hücrelerinden ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü ve uPAR salgınır. uPA ve uPAR hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda rol alırlar.

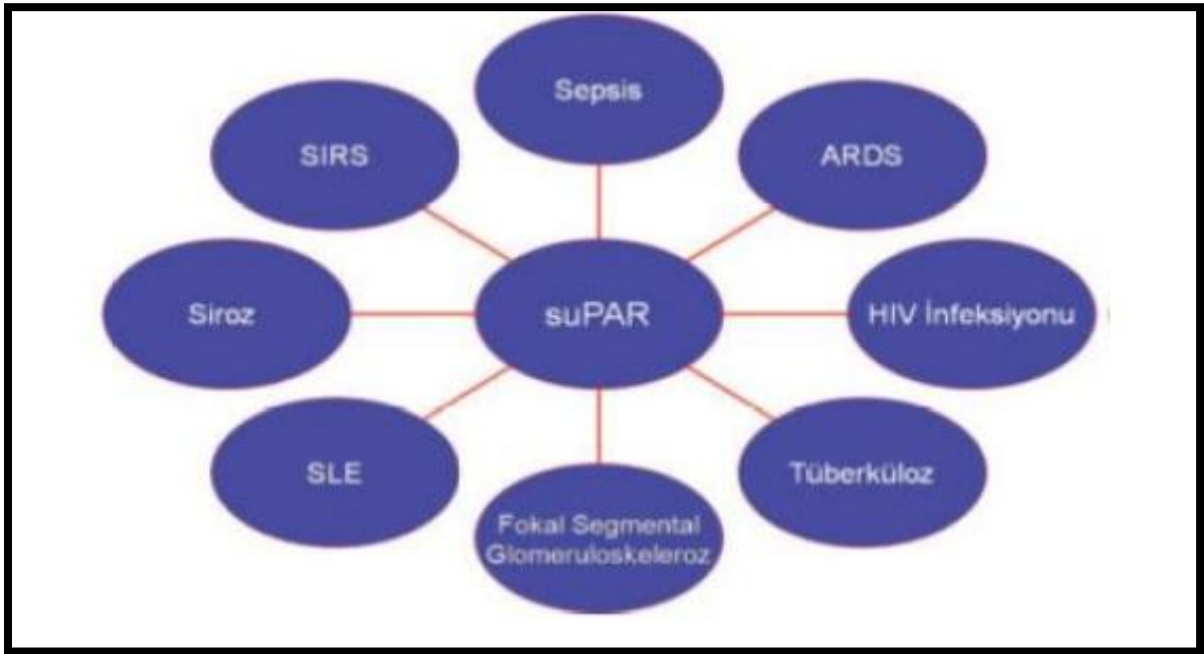
Lökositlerde uPAR miktarı enflamasyon ve enfeksiyöz yanıtlarda artar. Ekstrasellüler matriksin proteolizi hücre migrasyonu, uPA'nın uPAR'a bağlanması ile etkinleşir. uPAR hücre adezyon ve migrasyonunu, ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek artırır. Aynı zamanda hücre diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu, integrinlere bağlanma intrasellüler sinyal artışına neden olarak, indükler. Ek olarak, plazminojen aktivasyon sistemi anjiyogenezde önemli rol oynar (103). Enflamatuvar uyarı sonucu kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar, hücre yüzeyinden dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR oluşumuna neden olurlar (104)

Ploug ve ark. 1991 yılında suPAR'ı tanımlamıştır(105). suPAR'ın yapısal farklılıklara ilişkin farklı özelliklere sahip üç formu mevcuttur (Şekil 12).



Şekil 12 suPAR'ın üç farklı formu

suPAR direkt kemotaktik özelliği ile monosit, nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır (8). suPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış suPAR seviyeleri, immün ve enflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. Enflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir(şekil 13). suPAR düzeyi, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar, pnömokoksik pnömoni ve pürülan menenjitte sağkalımı öngörebilir (106-107). HIV enfeksiyonları ve aktif pulmoner tüberkülozda, yüksek suPAR seviyelerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (108-109). Aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek suPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (110). Enflamasyon parametreleri olan CRP, IL-6 ve prokalsitonin, suPAR seviyeleri ile korelasyon göstermektedir (111). Sepsis hastalarında hastane içi mortaliteyi gösterme noktasında CRP ve Procalcitonin'den daha iyi olduğu iddia edilmektedir (9). SuPAR ile yapılan çalışmalarda ciddi enfeksiyonların ciddiyeti (112), sistemik hastalıkların yaptığı organ hasarı ile ilişkili olduğu (113), ST-elevasyonu olmayan hastalarda istenmeyen olayların tahmin etmede güçlü bir gösterge olduğu (114) yer almaktadır.



**Şekil 13** suPAR ile ilişkili hastalıklar

Diğer belirteçlerden farklı olarak suPAR plazma seviyelerinde siklik değişiklikler çok azdır. Örnekleme zamanı önemli değildir, bu da suPAR'ı klinik rutin kullanımda avantajlı kılmaktadır. suPAR düzeylerinin, kritik hastalarda tedavi süresince ilk bir haftada değişiklik

göstermediği geniş çaplı bir çalışma ile gösterilmiştir. Yatışta bakılan tek bir suPAR düzeyi, kritik hastanın prognozunun değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (111).

suPAR kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, perikardiyal, plevral, peritoniyal gibi diğer organik sıvılarda ölçülebilir. suPAR'ın kan düzeyleri ile ilgili birçok çalışma bulunurken, diğer organik vücut sıvılarında seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır.

Yapılan çalışmalarda sağlıklı yetişkinlerde suPAR medyan değeri 1,5 ng/ml olarak (Aralık: 1,2-1,9 ng/ml, N=44 ) ya da 2,6 ng/ml (Aralık: 1,5-4,0 ng/ml, N=31 ) olarak bulunmuş (106-115).

SuPAR; sistemik düzeyinin, immune sistemin aktivasyon seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğinden, SIRS gibi sonuçlara sebebiyet veren akut pankreatit hastaların tanı ve prognozunda ilişkisi olduğunu düşündük.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 21.02.2014 tarih ve 2014/595 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

#### **3.1 Çalışma Popülasyonu**

Bu prospektif araştırma çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Servisine başvuran 18 yaş üstü, travmakaynaklı olmayan karın ağrısı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden başvuruları içermektedir. Bu başvurular, laboratuvar ve radyolojik tetkikler sonucunda akut pankreatit tanısı alıp almadıklarına göre 'hasta ve kontrol grubu'na ayrıldı. Kontrol grubu, belirtilen yaş aralığında olan, acil servise travma kaynaklı olmayan karın ağrısı ile başvurmuş, ayırıcı tanıda düşünülmesine rağmen akut pankreatit dışı karın içi patoloji tespit edilen hastalardan oluştu. Hastaların acil servis başvuruları sürecinde acil hekiminin klinik kararlarına etki edilmedi.

Çalışma grupları belirlenirken, aşağıda yer alan tanı kriterlerinden en az 2 kritere sahip olan hastalar akut pankreatit olarak tanımlandı.

1. Akut pankreatit için karakteristik tarzda karın ağrısı olan,
2. Serum amilaz ve / veya lipaz değerlerinin normalin 3 katı veya daha fazla olması,
3. Bilgisayarlı tomografi (BT) de akut pankreatit için karakteristik bulguların olması.

Karın ağrısı ile acil servise başvuran ve yukarıda yer alan akut pankreatit tanı kriterlerini karşılamayan hastalar ise kontrol grubunu oluşturdu.

##### **3.1.1 Dahil edilme kriterleri**

1. 18 yaş üstü olmak.
2. Nontravmatik karın ağrısı ile acil servise başvurmak.
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek.

### 3.1.2 Dışlanma kriterleri

1. 18 yaş altı olmak.
2. Travma kaynaklı karın ağrısı ile acil servise başvurmak.
3. Hastanın acil müdahale ve kardiyopulmoner resüsitasyon gerektirmesi.
4. Çalışmaya katılım için onam vermemek.

### 3.2 Numune Alınması ve Biyokimyasal Analiz

Dahil edilme kriterlerine uygun ve dışlanma kriterlerini taşımayan hastaların acil servis ilk başvuruları sırasında acil hekiminin karar verdiği tetkikler için alınan kan örneklerinin arda kalan numuneleri çalışmamızda kullanmak üzere alındı. Bu numuneler bireyler bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra kullanıldı. Çalışmada kullanılmak üzere kan örneği almak amacı ile deneklere ek bir invaziv girişim yapılmadı. Kan örnekleri 1500-2000g devirde 10 dakika santrifüj edildi. Supar parametresi için kan örnekleri biyokimyasal analizler yapılincaya kadar -25°C'de saklandı. Tüm numuneler **204LK1-1 LOT numaralı suPARnostic marka (Danimarka) ELISA kiti** ile çalışıldı. Çalışma prosedüründe; ilk olarak 15 mikrolitre standartlar ve numuneler ile 135 mikrolitre konjugasyon solüsyonu karıştırıldı. Her birinden 100 mikrolitre alınarak antikor kaplı plate'e aktarıldı. Karanlıkta oda ısısında 1 saat inkübasyonun ardından 5 kez 250 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklara TMB substrat solüsyondan 100 mikrolitre eklendikten sonra karanlıkta oda ısısında 20 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 100 mikrolitre stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Takiben 450nm'de absorbans ölçümleri yapıldı. Standart absorbanslarına göre absorbans-konsantrasyon grafiği elde edilerek numune konsantrasyonları elde edildi.

### 3.3 Çalışmada İncelenen Parametreler

Tüm vakaların demografik özellikleri, iletişim bilgileri, acil serviste acil hekimi tarafından planlanan laboratuvar ve görüntüleme tetkik parametreleri kaydedildi. Hasta grubunda yer alan hastaların bu parametreleri kullanılarak Ranson Kriterleri, Balthazar Şiddet İndeksi, Rapid Acute Physiologic Score (RAPS) skoru, Modifiye Glaskow (Imrie) Kriterleri hesaplanarak kaydedildi. Hasta grubu Ranson Kriterlerine göre 4 ve 4'ün üzerindeki skorlar şiddetli pankreatit, diğerleri hafif pankreatit olmak üzere iki gruba ayrıldı.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

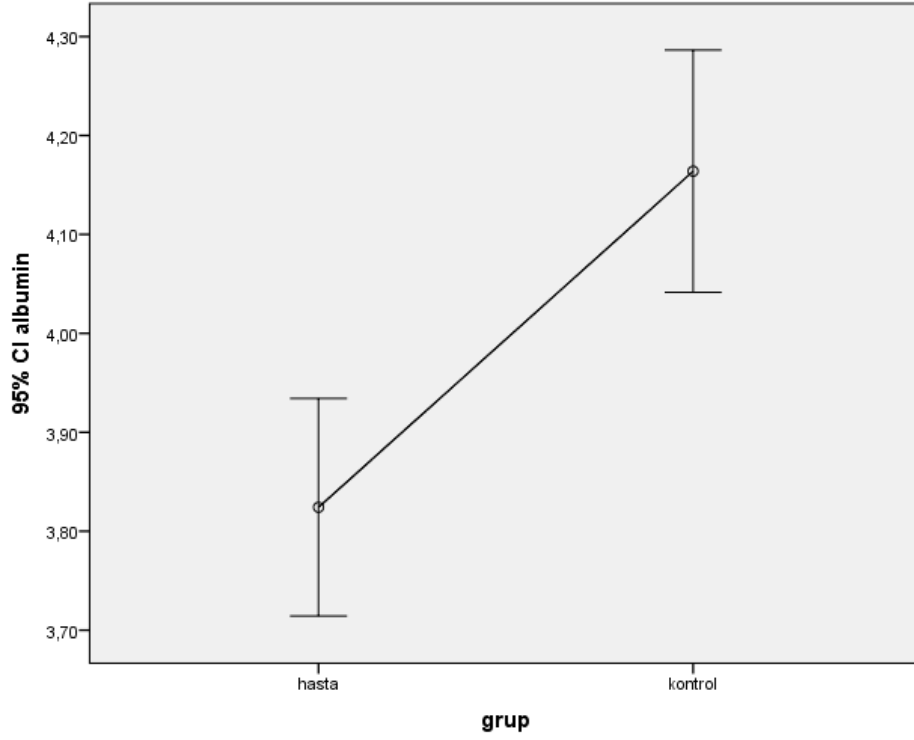
Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 16.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri kategorik durumda frekans ve yüzde oranları; sayısal durumda ise ortalama±standart sapma (ortanca, min, maks) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Tüm kesikli ve sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov - Smirnov Test yöntemi ile analiz edildi. Hastalara ait iki ana grup belirlendiğinden grup karşılaştırmaları normal dağılıma uygun olan durumlarda Student t - Testi, normal dağılmayan değişkenler için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo Düzeltmeli Ki-Kare Analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve büyüklüğünün tespit edilmesi için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman's Rho Korelasyon Analizi yapıldı. Farklılığı anlamlı bulunan veya ilişki oranı anlamlı bulunan sonuçlar, ilgili grafikler (sütun, saçılım grafikleri) ile görselleştirildi. suPAR'ın tanısal özelliğini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Önemli görülen parametrelerin AP hastalığı üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı, katsayılar ile odds oranları tabloda verildi. Ayrıca hastalığın şiddeti ile ilgili faktörler için tanısal metodolojik karar verme değerleri (özgüllük, duyarlılık, doğruluk, yanlış pozitif, yanlış negatif, pozitif prediktif, negatif prediktif, pozitif olabilirlik) elde edildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata düzeyi %5 alınarak  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Belirlenen çalışma süresi içerisinde %62,1 (n=59) hasta ve %37,9 (n=36) kontrol kişinin bilgileri alındı. Hasta grubu Ranson Kriterleri'ne göre hastalığın şiddet derecesine göre sınıflandırıldığında %10,2 (n=6) 'nun şiddetli, %89,8 (n=53) 'inin ise hafif olduğu görüldü. Hastalığın etiyoloji sorgulamasında %67,8 (n=40)'i bilyer, %32,2 (n=19) ise non-bilyer hastalıklardı. Çalışmaya alınan kişilerin %44,2'si (n=42) erkek ve %55,8'i (n=53) kadındı. Sayısal değişkenlere ilişkin normal dağılım testleri sonucunda yaş, hemoglobin, albümin, plateletsayısı, kalsiyum ve pO<sub>2</sub> değerlerinin normal dağılıma uyduğu görüldü. Hastane yatış süresi ve skorlama değişkenlerinin kesikli değerler alması ve diğer biyokimya parametrelerinin dağılım genişliğinin fazla olmasına bağlı olarak, verileri normalleştirme yoluna gidilmesine ve grup karşılaştırması için parametrik olmayan test yöntemlerinin kullanılmasına karar verildi.

Hasta ve kontrol grupları hakkında elde edilen demografik bilgiler, tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri bulgularına göre karşılaştırıldı (Tablo 15). Çok sayıda değişkenin çalışma grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Grupların dağılımı cinsiyetten bağımsızdı (p=0,972). AP hastalarının yaş ortancası 60 ve kontrol grubunun 35 yıl idi (p<0,001). Aynı şekilde suPAR ortalaması Akut Pankreatit hastalarında kontrol grubu değerinin yaklaşık iki katıydı ve aradaki fark anlamlıydı (<0,001). Kontrol grubu için Ranson, Glaskow-Imrie, RAPS ve Balthazar skor değerleri; hastane yatış süresi ve çıkış şekli bilgileri olmadığından karşılaştırma yapılmadı. Kontrol grubunun mortalite ve etyoloji bilgileri de sorgulanmadı. Hastalara ait yatış süresi ortalaması 9,12 gün; ortanca değer ise 8 gündü. Hastaların %89,8'i (n=53) taburcu olarak, %6,8'i (n=4) kendi isteği ile hastaneden ayrıldı, 2 kişi (%3,4) ise öldü. Bu durumda mortalite oranı %3,4 oldu. Hastalarda arter kan gazı pO<sub>2</sub>değeri ortalaması 73,72±12,85 mmHg bulundu. Hastalara ait laktik asit seviyesinin ortalaması önemli ölçüde yüksekti (p=0,012). Hemoglobin seviyesi ve platelet sayısı ortalamaları arasında fark bulunmazken (sırası ile p=0,439; p=0,922); hasta grubundaki lökosit sayısı ortalaması daha yüksekti (p=0,013). Nötrofil sayısı ve RDW değerinin ortalaması hasta grubunda daha yüksek (p<0,001) iken, eozonofil sayısının ortalaması kontrol grubunda daha yüksekti (p<0,001). Biyokimya parametrelerinden kreatin değerinin ortalaması hariç, diğer tüm parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında önemli düzeyde (p<0,001) farklı olduğu görüldü. Kontrol grubunda albümin ortalaması daha yüksek olurken, diğer tüm parametreler AP hastalarında çok daha yüksek düzeyde bulundu. AST ve ALT seviyelerinin yaklaşık 10 kat fazla olduğu görülürken, amilaz ve lipaz seviyelerinin ortalama değerlerinin

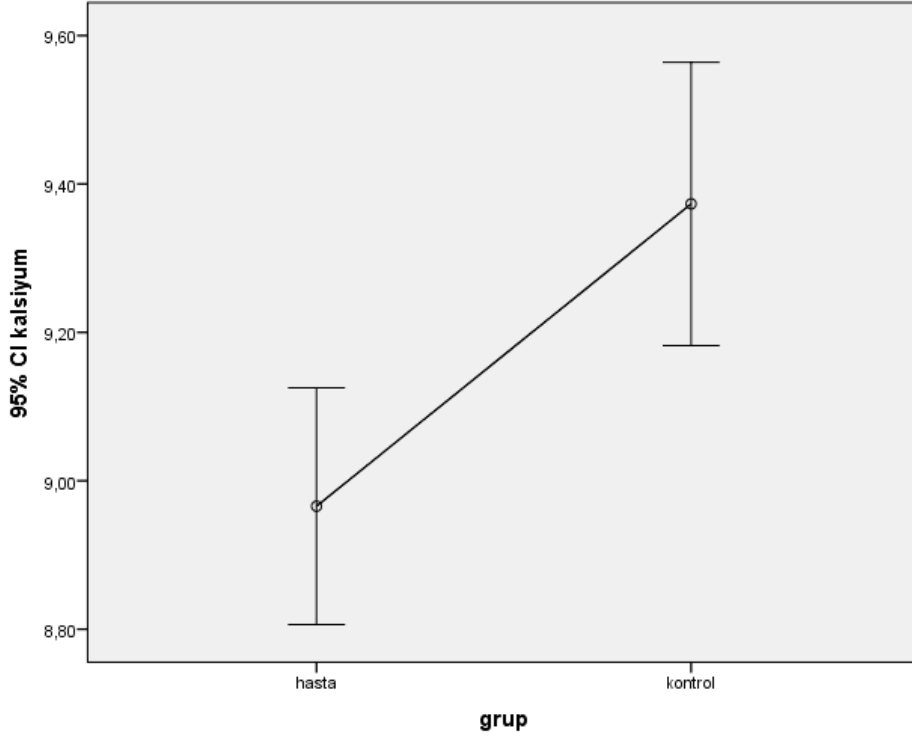
hasta grubunda yaklaşık 20 kat daha fazlaydı. Aynı şekilde bilirubin değerlerinin de hasta grubunda ileri düzeyde yüksek olduğu dikkat çekti. Kalsiyum düzeyindeki artış, ortalamalar arası fark az olmasına rağmen anlamlıydı ( $p=0,002$ ). Normal dağılım gösteren suPAR düzeyi, albümin ve kalsiyum değişkenlerine ait grafikler Şekil 14-16'da gösterildi.



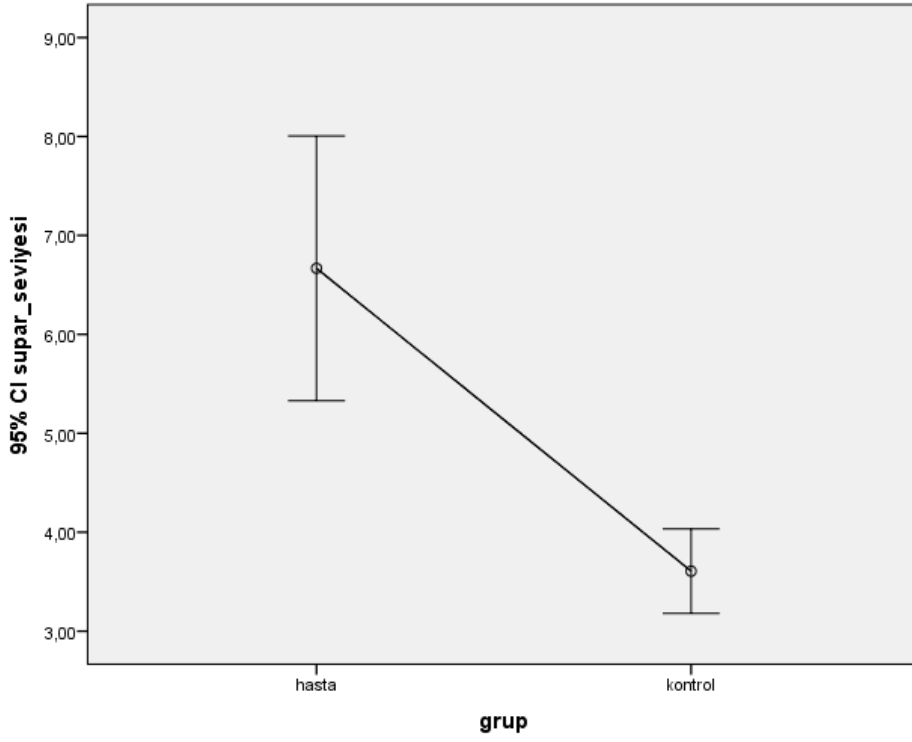
**Şekil 14** Hasta ve kontrol gruplarına göre albümin düzeyi

**Tablo 15** Hasta ve Kontrol gruplarına göre tanımlayıcı ölçüler

		<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
Cinsiyet	Erkek	26 (%44,1)	16 (%44,4)	0,972
	Kadın	33 (%55,9)	20 (%55,6)	
Yaş		60 (18;89)	35 (18;74)	<0,001
suPAR		6,66±5,13	3,60±1,26	<0,001
Skorlar	Ranson	1,64±1,27 (2; 0; 5)		
	Glaskow-Imrie	2,27±1,58 (2; 0; 7)		
	RAPS	1,39±1,73 (0; 0; 7)		
	Balthazar	2,68±3,11 (1; 0; 10)		
Hastane yatış süresi		9,12±6,30 (8;2;32)		
Hastane çıkış şekli	Taburcu	53 (%89,8)		
	Kendi isteği ile	4 (%6,8)		
	Exitus	2 (%3,4)		
Mortalite	Var	2 (%3,4)		
	Yok	57 (%96,6)		
Etyoloji	Bilyer	40 (%67,8)		
	Non-bilyer	19 (%32,2)		
Kan Gazı	Laktat	1,54±1,11	0,79±0,22	<b>0,012</b>
	PO2	73,72±12,85		
Tam Kan	Hb	13,77±1,81	14,06±1,71	0,439
	WBC	11,97±5,79	9,38±3,78	<b>0,013</b>
	PLT	250,66±77,51	249,22±53,42	0,922
	Neutrofil	10,09±5,81	6,30±3,62	<0,001
	Ezonofil	0,068±0,093	0,153±0,115	<0,001
Biyokimya	RDW	14,11±1,57	13,07±1,32	<0,001
	Glukoz	156,42±84,00	105,06±25,06	<0,001
	Albümin	3,82±0,42	4,16±0,36	<0,001
	Üre	44,25±39,59	26,52±8,90	<b>0,001</b>
	Kreatin	2,22±8,79	0,72±0,12	0,174
	LDH	485,36±291,39	261,28±56,63	<0,001
	AST	226,03±264,29	23,75±11,52	<0,001
	ALT	213,46±237,53	22,58±11,38	<0,001
	Total bilirübin	2,86±3,04	0,50±0,22	<0,001
	Direkt bilirübin	1,59±2,17	0,16±0,06	<0,001
	GGT	345,95±452,35	28,33±20,98	<0,001
	ALP	201,44±181,94	74,06±26,30	<0,001
	CRP	32,32±42,90	6,84±14,58	<0,001
	Amilaz	1417,97±1539,45	56,22±18,86	<0,001
	Lipaz	4760,71±6237,51	25,97±16,11	<0,001
Kalsiyum	8,96±0,61	9,37±0,55	<b>0,002</b>	

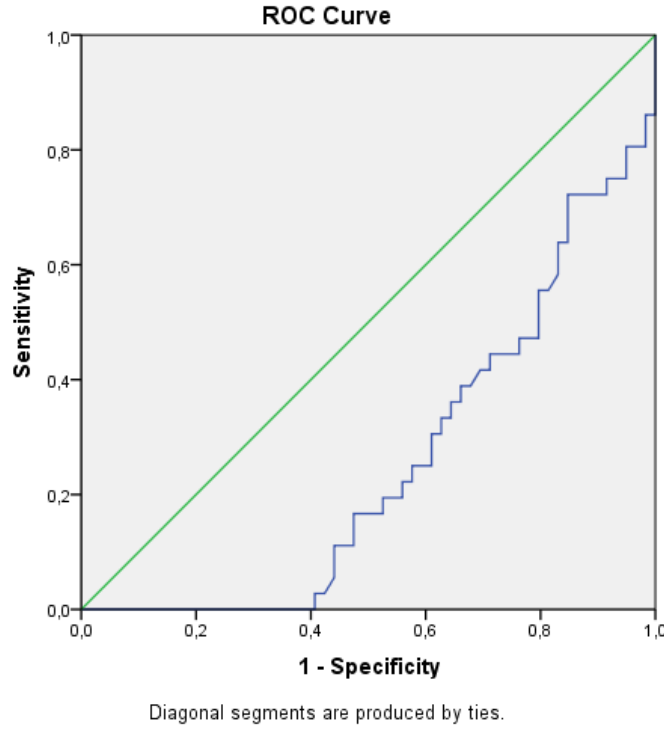


Şekil 15 Hasta ve kontrol gruplarına göre kalsiyum düzeyi



Şekil 16 Hasta ve kontrol gruplarına göre suPAR seviyesi

suPAR seviyesinin AP hastalığında ayırıcı tanısı için uygun olup olmadığının tespit edilmesi için ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı olsa da %50'nin üzerinde bir alan değeri bulunmadığından (AUC=0,254;  $p<0,001$ ) suPAR'ın akut pankreatit hastalığı için tanı koymada yeterli olmadığı anlaşıldı (Şekil 17).



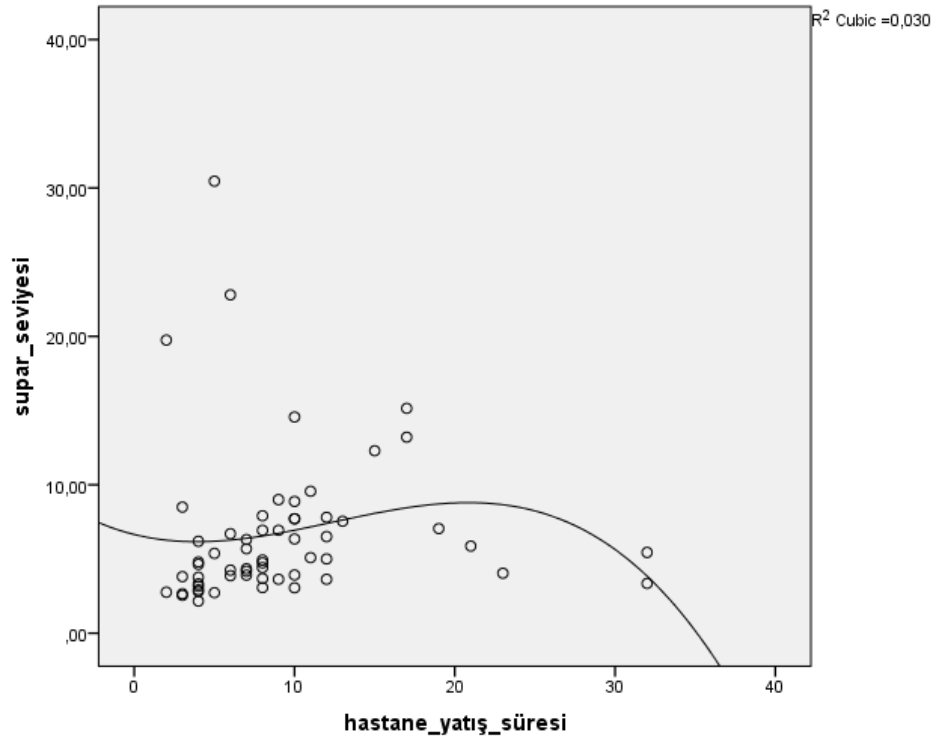
**Şekil 17** suPAR seviyesine göre hasta ve kontrol grupları için oluşturulan ROC eğrisi

Yapılan ROC analizi sonucu tüm suPAR değerleri için duyarlılık ve 1-özgüllük değerleri incelendi. Buna göre, suPAR için cut-off değeri 6,0 olarak bulundu. Bu değer altında ve üzerinde olan hastalar için yeniden sınıflama yapıldığında hasta grubunda 35 (%59,3)kişinin bu değer altında, 24 (%40,7) kişinin ise üzerinde olduğu görüldü. Buna karşın, kontrol grubunda 35 (%97,2)kişi altındayken, yalnızca 1 (%2,8) kişi üzerindeydi. Bu oranlara göre ayırıcı tanı metodolojik değerleri hesaplandı. Duyarlılık %40,68; özgüllük %97,22; pozitif olabilirlik değeri %96; negatif olabilirlik değeri %50; doğruluk %62,11 ve pozitif olabilirlik oranı %1464,41 idi (Tablo 16).

**Tablo 16** suPAR için ayırıcı tanı metodolojik değerleri

Hasta/Kontrol	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri	Negatif Tahmin Değeri	Doğruluk	Pozitif Olabilirlik
suPAR						
Cut-off=6,00	%40,68	%97,22	%96,00	%50,00	%62,11	%1464,41

AP hastalarında suPAR seviyesi ile diğer parametreler arasında Spearman's Rho korelasyon analizi yapıldı. Glaskow, Ranson ve RAPS skorları ile suPAR seviyesi arasında önemli düzeyde pozitif yönlü yüksek korelasyon vardı (sırası ile Rho=0,79; 0,689 ve 0,593;  $p<0,001$ ). Aynı şekilde hastanede yatış süresi ile de pozitif yönlü anlamlı korelasyona sahipti (Rho=0,376;  $p=0,003$ ) (Tablo 17). İlişki anlamlı olmasına rağmen doğrusal olup olmadığına karar verebilmek için saçılım grafiği oluşturuldu. Saçılım noktaları arasındaki ilişkinin farklı varyasyonları test edildi. Doğrusal, parabolik, kübik, üstel ve logaritmik ilişkilerin tamamı kontrol edildi ve en uygun ilişki modelinin kübik olduğuna karar verildi (Şekil 18). Glaskow skoru ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulundu (Rho=0,371;  $p=0,014$ ). Ayrıca Glaskow, Ranson ve RAPS skorları arasında pozitif yönlü korelasyonlar anlamlı idi. Ancak Balthazar kriteri ile diğer hiçbir skorlama, suPAR seviyesi veya hastane yatış süresi arasında anlamlı korelasyon yoktu. suPAR düzeyi ile tam kan, biyokimya ve kan gazı parametreleri arasındaki korelasyonlar da incelendi. Laktik asit, üre, kreatin, LDH, AST, ALT, bilirübin, GGT, ALP ve CRP seviyeleri ile pozitif yönlü ve anlamlı korelasyona sahipti. Kan gazı  $pO_2$ , ezonofil sayısı ve albümin seviyesi ile negatif yönlü korelasyona sahipti. Diğer değişkenler ile anlamlı korelasyonlar bulunmadı (Tablo 18)



**Şekil 18** Hastane yatış süresi ile suPAR seviyesi arasındaki saçılım grafiği ve ilişkiyi gösteren model

**Tablo 17** suPAR seviyesi ile skorlamalar arasındaki korelasyon tablosu

		Ranson skoru	Glaskow imrie kriteri	Raps skoru	Balthazar kriteri	Hastane yatış süresi
suPAR seviyesi	<i>R</i>	<b>,689**</b>	<b>,790**</b>	<b>,593**</b>	-,156	<b>,376**</b>
	<i>p</i>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,525	<b>,003</b>
	<i>N</i>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	19	<b>59</b>
Ranson skoru	<i>R</i>		<b>,718**</b>	<b>,388**</b>	,010	,251
	<i>p</i>		<b>,000</b>	<b>,002</b>	,968	,055
	<i>N</i>		<b>59</b>	<b>59</b>	19	59
Glaskow-imrie kriteri	<i>R</i>			<b>,657**</b>	,006	<b>,371**</b>
	<i>p</i>			<b>,000</b>	,980	<b>,004</b>
	<i>N</i>			<b>59</b>	19	<b>59</b>
Raps skoru	<i>R</i>				,071	,166
	<i>p</i>				,774	,208
	<i>N</i>				19	59
Balthazar kriteri	<i>R</i>					,378
	<i>p</i>					,111
	<i>N</i>					19

**Tablo 18** suPAR seviyesi ile tam kan ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon tablosu

Spearman's Rho Korelasyon	Laktat	PO2	Lökosit	Hemoglobi n	Platele t	Eozinofi l	Nötrofil	RDW	Glukoz	Albumin	Üre	
suPAR seviyesi	<i>R</i>	<b>,365</b>	<b>-,296</b>	,182	-,135	-,185	<b>-,383</b>	,254	,138	<b>-,361</b>	<b>,386</b>	,179
	<i>p</i>	<b>,017</b>	<b>,023</b>	,169	,308	,162	<b>,003</b>	,052	,299	<b>,005</b>	<b>,003</b>	,175
	<i>N</i>	<b>42</b>	<b>59</b>	59	59	59	<b>59</b>	59	59	<b>59</b>	<b>59</b>	59

(Tablo 18 Devamı)

Spearman's Rho Korelasyon	Kreatin	LDH	AST	ALT	Direkt Bilirübi n	GGT	ALP	CRP	Amilaz	Lipaz	Kalsiyum	
suPAR seviyesi	<i>R</i>	<b>,472</b>	<b>,453</b>	<b>,477</b>	<b>,324</b>	<b>,413</b>	<b>,302</b>	<b>,336</b>	<b>,285</b>	,252	,120	-,091
	<i>p</i>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,012</b>	<b>,001</b>	<b>,020</b>	<b>,009</b>	<b>,029</b>	,054	,366	,492
	<i>N</i>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>	59	59	59

Hasta ve kontrol grupları arasında ayrı ayrı birçok parametre anlamlı ölçüde farklılık gösterdi. Ancak birlikte ne ölçüde etkili olup olmadığını görmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan model anlamlı bulunmadı (AIC=46,0; BIC=91,74; -2LL=0,00; Hosmer&Lemeshow  $X^2=0,00$ ;  $p=1,000$ ). Modele alınan değişkenlerden hiçbiri anlamlı bulunmadı ( $0,998 \leq p \leq 1,000$ ). Elde edilen Odds oranları (OR) için çok büyük ve çok küçük güven aralıkları hesaplandı. Demografik, tam kan sayımı ve biyokimya parametrelerinin akut pankreatit hastalığı üzerinde anlamlı bir faktör olmadığına karar verildi (Tablo 19).

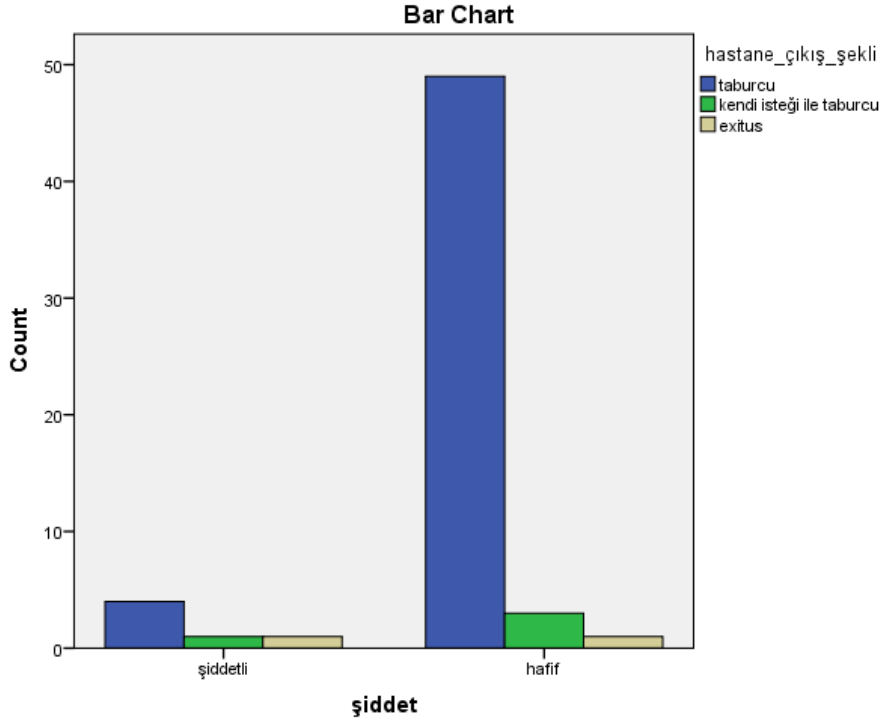
**Tablo 19** Akut Pankreatit hastaları üzerine etki eden faktörlerin lojistik regresyon sonuçları

Hasta grubu	B	p	OR	OR için %95 CI	
suPAR seviyesi	3,380	1,000	29,358	,000	
Lipaz	,033	,996	1,034	9,050E-007	1181335,795
CRP	-,011	1,000	,989	9,126E-057	1,071E+056
GGT	,046	,999	1,047	8,754E-035	1,251342E032
Total bilirubin	15,885	,999	7920489,630	,000	
AST	,155	,999	1,167	5,370E-146	2,538E+145
Kreatin	,596	1,000	1,815	,000	
Albumin	-35,435	,998	4,079E-016	,000	
RDW	2,463	,999	11,737	,000	
Eozinofil	10,400	1,000	32861,513	,000	
Hemoglobin	,372	1,000	1,451	,000	
Yaş	-,352	,999	,703	3,665E-220	1,349E+219
[Cinsiyet=1]	25,431	,998	1,107E012	,000	
[Cinsiyet=2]					
Lökosit	4,575	,999	97,055	,000	
Platelet	,013	1,000	1,013	1,134E-054	9,044E+053
Nötrofil	-4,401	,999	,012	,000	
Glukoz	,175	,999	1,191	6,683E-168	2,124E+167
Üre	-,312	1,000	,732	,000	
LDH	,040	1,000	1,041	9,459E-070	1,145E+069
ALT	-,227	,999	,797	9,926E-127	6,404E+125
Direkt bilirubin	-24,558	,999	2,160E-011	,000	
ALP	,112	,999	1,119	5,537E-122	2,260E+121
Amilaz	-,015	1,000	,985	2,860E-023	3,39495E018
Kalsiyum	1,235	1,000	3,439	,000	

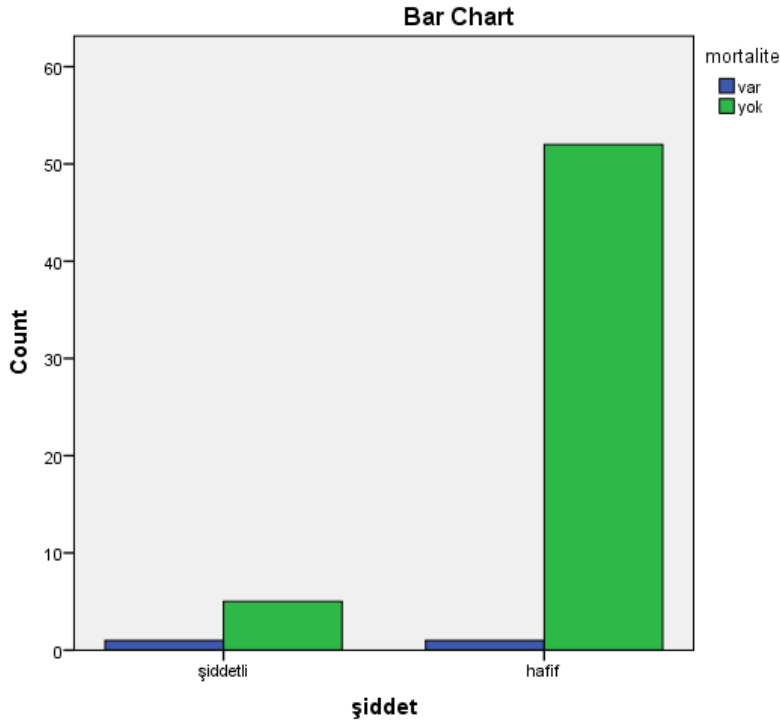
Hasta grubunun hastalık şiddet düzeyi Ranson Kriterlerine göre belirlenerek hasta grubu hafif ve şiddetli AP olarak sınıflandırıldı. Buna göre, hastaların %10,3'ü (n=6) şiddetli ve %89,7 (n=5) 'i hafif düzeydeydi. Şiddetli hastalık grubunda %33,3'ü (n=2) erkek, %66,7'si kadındı (n=4). Hafif hastalarda ise kadın ve erkek oranları birbirine yakındı. Hastalığın şiddeti cinsiyetten bağımsızdı (p=0,580). Şiddetli ve hafif hastalık grupları arasında yaş ortancaları anlamlı düzeyde farklıydı. Şiddetli hastalık grubunda yaş ortancaları daha yüksekti (79,5). suPAR düzeyleri gruplar arasında önemli düzeyde farklıydı (p=0,001). Şiddetli hastalık grubunda 15,09±9,67 pg/ml ve diğer grupta ise 5,71±3,36 pg/ml idi. Ranson, Glaskow-Imrie ve RAPS skorları gruplar arasında önemli düzeyde farklı (p<0,001) ve şiddetli hastalık grubunda daha yüksekti. Balthazar skorlaması ise farklı değildi ve hafif hastalık grubunda daha yüksekti. Aynı şekilde hastane yatış süresi de hafif hastalık grubunda daha yüksekti ancak fark anlamlı değildi (p=0,874). Hastane çıkış şekli ile hastalığın şiddeti birbiri ile ilişkiliydi (p=0,030). Her iki grupta aynı sayıda mortalite gerçekleşti. Etiyoloji ile gruplar arasında ilişki bulunmadı (p=0,951). Hafif ve şiddetli hastalık gruplarındaki bilyer etiyojisi oranları birbirine yakındı (~%67). Kan gazı pO<sub>2</sub> ve laktik asit seviyesi ortalama değerleri gruplar arasında farklı değildi (sırasıyla p=0,215; p=0,137). Şiddetli hastalık grubunda laktat ortalaması daha yüksek iken PO<sub>2</sub> ortalaması daha düşüktü. Tam kan sayımı parametreleri içerisinde yalnızca BK sayısı (p=0,002), nötrofil sayısı (p=0,001) ve eozonofil sayısı (p=0,050) ortalamaları farklıydı. BK ve eozonofil değerleri şiddetli hastalık grubunda daha düşükken, nötrofil sayısı daha yüksekti. Hemogloblin, platelet sayısı ve RDW değerleri arasında anlamlı fark çıkmadı (p>0,05). Biyokimya parametreleri içerisinde ise albümin (p=0,036) ve AST (p=0,003) ortalamaları gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu. AST ortalaması şiddetli hastalık grubunda önemli düzeyde yüksek iken albümin ortalaması hafif hastalık grubunda biraz daha yüksekti. Glukoz, LDH, ALT, direkt bilirübin, GGT ve CRP değerleri anlamlı düzeyde farklı olmamasına rağmen şiddetli hastalık grubunda daha yüksek; üre, kreatin, total bilirübin, ALP, amilaz, lipaz ve kalsiyum seviyelerinin ortalama değerleri hafif hastalık grubunda daha yüksekti (Tablo 20) (Şekil 19-26).

**Tablo 20** Akut Pankreatit hasta grubunda hastalık şiddet düzeyine göre parametrelerin tanımlayıcı ölçüleri

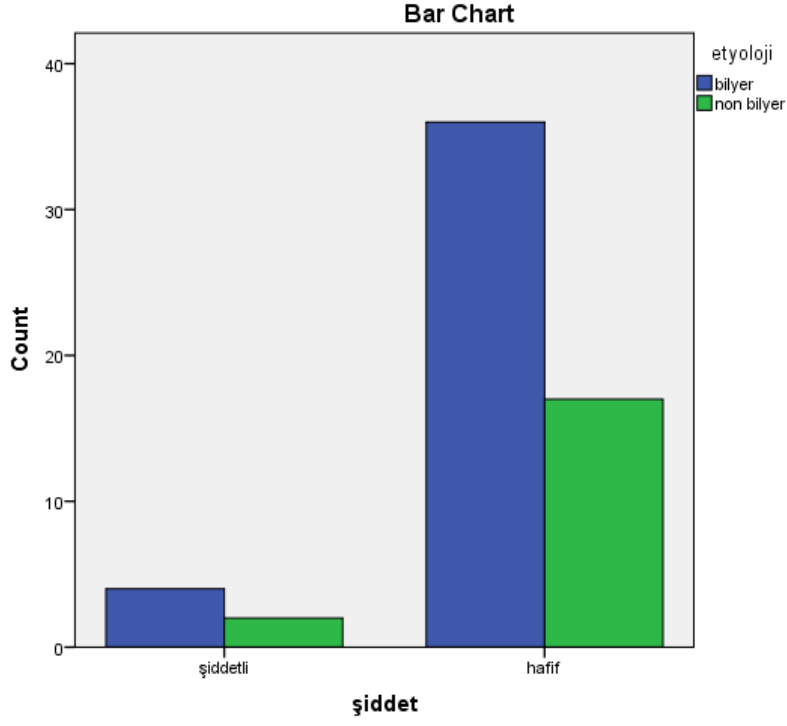
		<b>Şiddetli</b>	<b>Hafif</b>	<b>p</b>	
Cinsiyet	Erkek	2(%33,3)	24(%45,3)	0,580	
	Kadın	4(%66,7)	29(%54,7)		
Yaş		79,50 (71; 89)	57 (18; 89)	<b>0,002</b>	
suPAR		15,09±9,67	5,71±3,36	<b>0,001</b>	
Skorlar	Ranson	4,17±0,40(4;4;5)	1,36±0,98(1;0;3)	<b>&lt;0,001</b>	
	Glaskow-Imrie	4,83±1,16(4,5;4;7)	1,98±1,35(2;0;5)	<b>&lt;0,001</b>	
	RAPS	3,0±1,54(4,5;4;7)	1,21±1,66(0;0;7)	<b>0,013</b>	
	Balthazar	1,50±0,70(1,5;1;2)	2,82±3,26(1;0;10)	0,842	
Hastane yatış süresi		8±2,09(8,5;5;10)	9,25±6,61(8;2;32)	0,874	
Hastane çıkış şekli	Taburcu	4 (%66,7)	49(%92,5)	0,030	
	Kendi isteği ile	1(%16,7)	3(%5,7)		
	exitus	1(%16,7)	1(%1,9)		
Mortalite	Var	1(%16,7)	1(%1,9)	0,060	
	Yok	5(%83,3)	52(%8,1)		
Etiyoloji	Bilyer	4(%66,7)	36(%67,9)	0,951	
	Non-bilyer	2(%33,3)	17(%32,1)		
Kan Gazı	Laktat	2,5±1,32	1,47±1,08	0,137	
Tam Kan	Hb	13,50±1,68	13,80±1,84	0,704	
	BK	2949,17±2060,80	6524,26±2718,0	<b>0,002</b>	
	PLT	245,83±122,51	251,21±72,49	0,874	
	Neutrofil	17,86±5,16	9,21±5,23	<b>0,001</b>	
	Ezonofil	0,0±0,0	0,075±0,09	0,050	
	RDW	14,35±0,42	14,09±1,65	0,176	
	Biyokimya	Glukoz	158,00±97,30	156,25±83,42	0,686
		Albümin	3,48±0,44	3,86±0,40	<b>0,036</b>
		Üre	2,74±0,87	2,87±3,20	0,054
		Kreatin	1,90±1,87	2,26±9,27	0,064
		LDH	692,17±439,62	461,94±265,76	0,057
		AST	506,33±505,60	194,30±207,93	<b>0,003</b>
		ALT	377,83±427,15	194,85±204,73	0,176
		Total bilirübin	2,74±0,87	2,87±3,20	0,469
Direkt bilirübin		1,62±0,60	1,59±2,28	0,184	
GGT		349,83±143,42	345,51±475,65	0,184	
ALP	187,50±193,81	203,02±182,44	0,668		
CRP	51,28±47,93	30,17±42,25	0,176		
Amilaz	1285,33±574,47	1493,09±1614,67	0,705		
Lipaz	2949,17±2060,80	4965,79±6524,26	0,651		
Kalsiyum	8,94±0,51	8,96±0,62	0,942		
pO <sub>2</sub>	67,51±10,60	74,43±12,98	0,215		



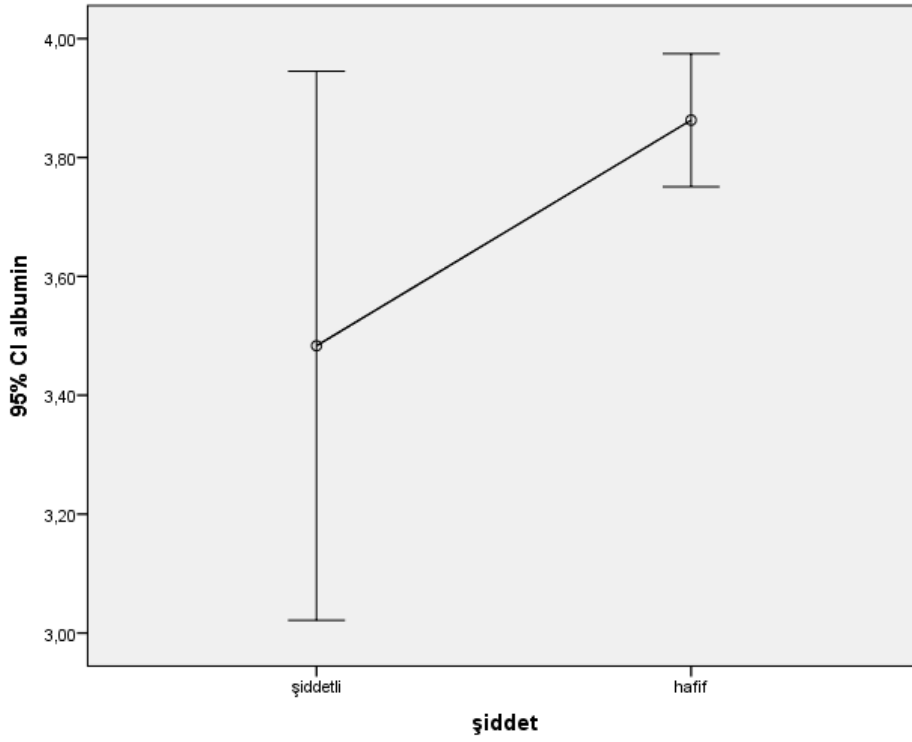
Şekil 19 Hastalığın şiddetine göre hastane çıkış şekli dağılımı



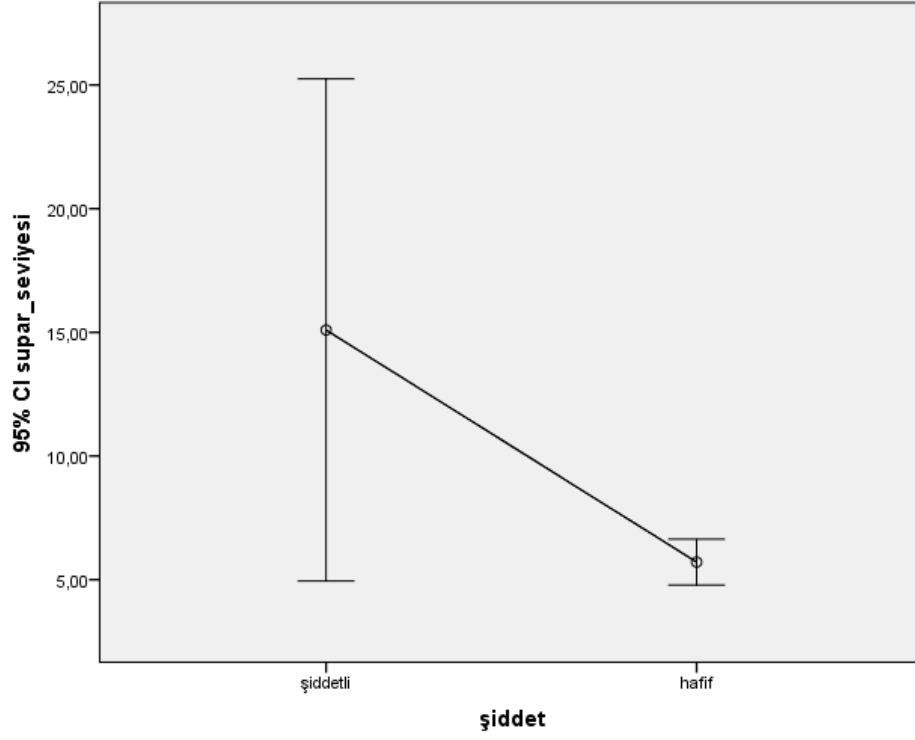
Şekil 20 Hastalığın şiddetine göre mortalite durumu



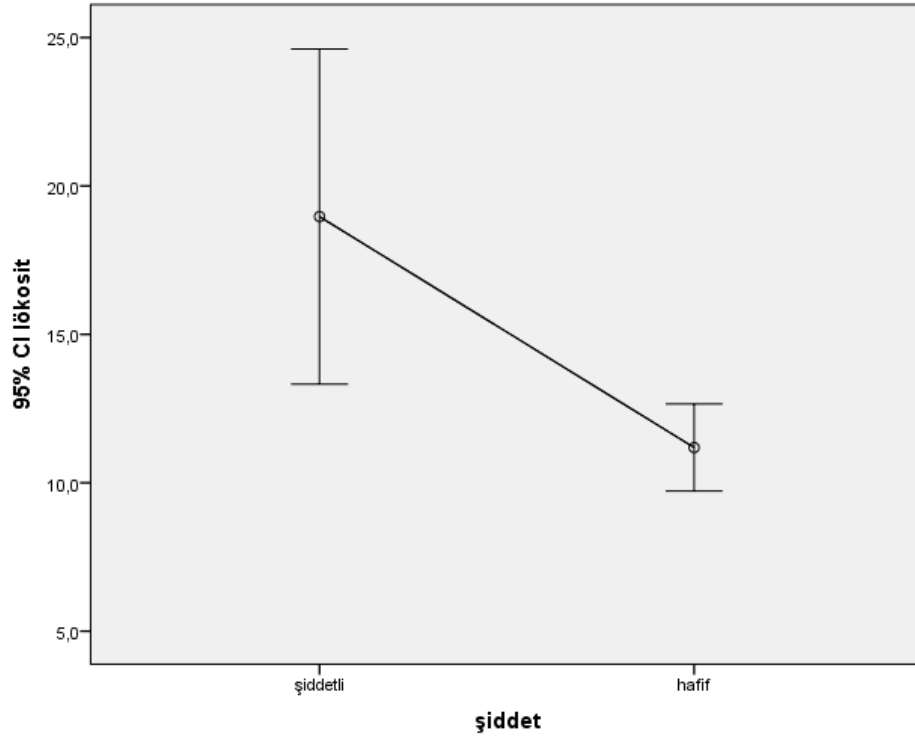
**Şekil 21** Hastalığın şiddetine göre etiyoloji durumu



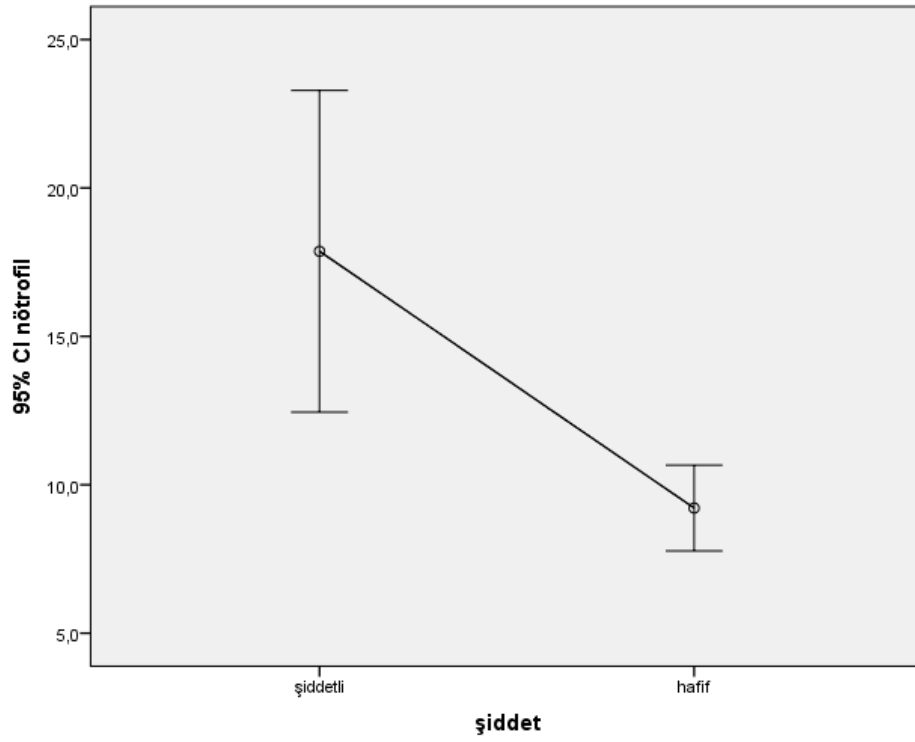
**Şekil 22** Hastalığın şiddetine göre albümin seviyesi ortalamaları



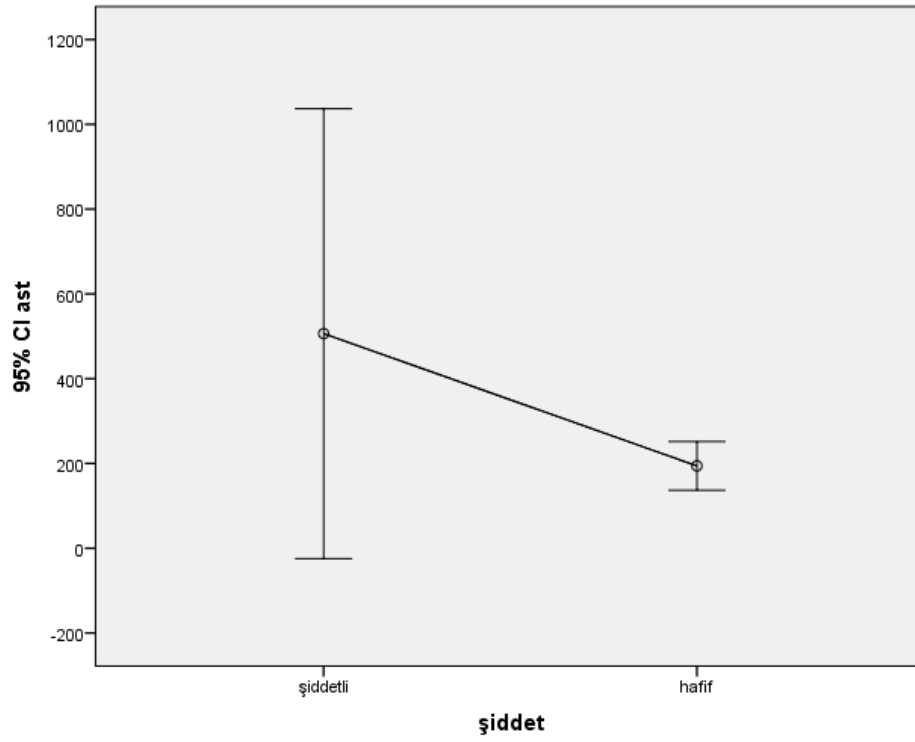
**Şekil 23** Hastalığın şiddetine göre suPAR seviyesi ortalamaları



**Şekil 24** Hastalığın şiddetine göre lökosit sayısı ortalamaları

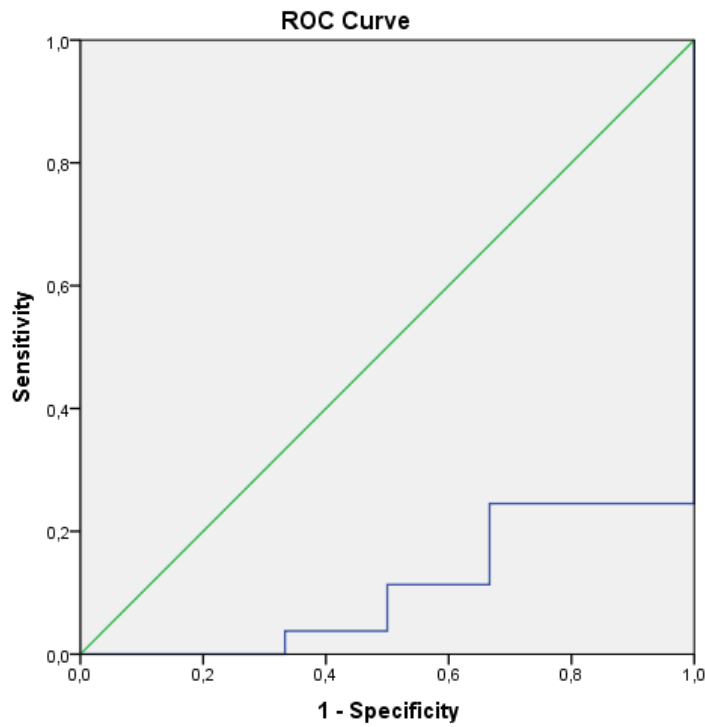


**Şekil 25** Hastalığın şiddetine göre nötrofil sayısı ortalamaları



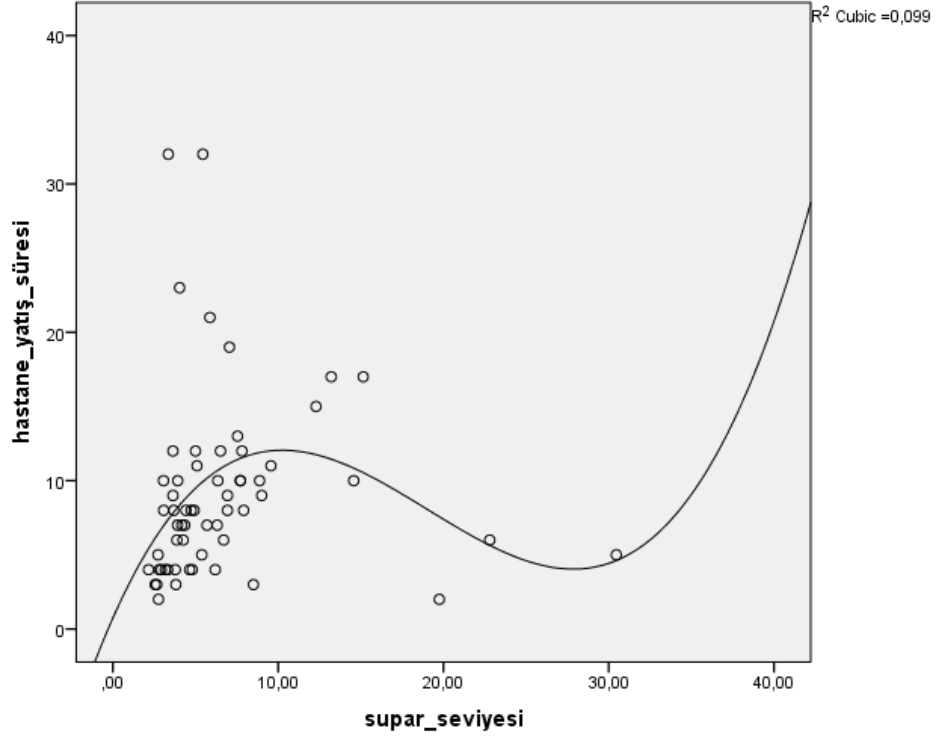
**Şekil 26** Hastalığın şiddetine göre AST seviyesi ortalamalar

Hafif ve şiddetli hastalık gruplarında suPAR düzeyinin tanı belirlemede yeterli olup olmadığının tespit edilmesi için ROC analiz yapıldı. Ancak elde edilen sonuca göre, suPAR düzeyinin akut pankreatit hastalığının şiddetini ayırt etmede yeterli değildi (AUC=0,107, p=0,002). Alan için hesaplanan anlamlılık değeri küçük olsa da alan değeri 0,50'nin altında olduğundan bilgi yeterli değildir. Bunun olası nedeni, yeterli sayıda hasta olmamasından kaynaklanmaktadır. Şiddetli hasta sayısındaki artış olması ve hafif hasta sayısına yakın olması durumunda anlamlı sonuç elde edilebilir (Şekil 27).



Şekil 27 Hastalığın şiddetine göre suPAR seviyesi ROC analizi

Yalnızca hasta grubu içerisinde suPAR seviyesi ile hastane yatış süresi arasındaki ilişki Spearman's Rho korelasyon analizi ile incelendi. Her iki değişken arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki saptandı (Rho=0,376; p=0,003). Yatış süresi değişkeninin kesikli değerler almasından dolayı ilişkinin doğrusal olmadığı ve en iyi açıklayan fonksiyonun kübik olduğu görüldü (Şekil 28).



**Şekil 28** Hasta grubunda suPAR seviyesi ile hastane yatış süresi arasındaki ilişki

Değişkenlerin hepsinin bir arada akut pankreatit hastalarında hastalığın şiddeti üzerinde modele dahil ederek lojistik regresyon analizi uygulandı. Etken faktörler tespit edilmeye çalışıldı. Ancak hiçbir değişkenin anlamlı katkı yapmadığı görüldü. Katsayılar, anlamlılık değerleri ve Odds oranları Tablo 21’de gösterildi. Ancak modele bu kadar değişkenin alınması anlamlı sonuç elde edilebileceğini gösterdi. Şiddetli hasta sayısının yalnızca 6 kişi olmasından dolayı katsayılar anlamlı çıkmamış olabilir.

**Tablo 21** Şiddetli AP hastalığı üzerine etki eden faktörlerin lojistik regresyon sonuçları

Şiddetli	B	p	OR	OR için %95 CI	
suPAR seviyesi	-2,312	,999	,099	,000	
Lipaz	,002	1,000	1,002	,002	617,157
CRP	,420	,999	1,522	,000	
GGT	,238	1,000	1,269	,000	
Total bilirubin	-4,538	1,000	,011	,000	
AST	,019	,999	1,019	2,948E-019	3,5214E014
Kreatin	29,205	,999	4,823E009	,000	
Albumin	9,516	1,000	13572,037	,000	
RDW	-8,479	,999	,000	,000	
Eozinofil	-2,601	.	,074	,074	,074
Hemoglobin	6,903	1,000	995,096	,000	
Yaş	-2,334	,999	,097	,000	
[Cinsiyet=1]	-80,966	,999	6,867E-036	,000	
[Cinsiyet=2]					
Lökosit	23,343	1,000	1,372E007	,000	
Platelet	-,660	1,000	,517	,000	
Nötrofil	-21,862	1,000	3,202E-010	,000	
Glukoz	,336	1,000	1,400	,000	
Üre	1,113	,999	3,042	,000	
LDH	0				
ALT	0				
Direkt bilirubin	0				
ALP	0				
Amilaz	0				
Kalsiyum	0				
Hastane yatış süresi	0				
Raps skoru	0				
Ranson skoru	0				
Glaskow imrie kriteri	0				
Balthazar kriteri	0				

Hastalığın şiddetini ayırt etmede farklı suPAR seviyelerinin epidemiyolojik bilgileri hesaplandı. Daha önce hastalık tanısı için 6,00 pg/ml değeri cut-off olarak belirlenmişti. Hem bu değere hem de bu değer altında ve üzerinde ikişer farklı değere göre tanı bilgileri hesaplandı (Tablo 22). suPAR=6,00 pg/ml değeri için duyarlılık %100 ve özgüllük %66,04 olarak belirlendi. Doğruluk %69,49 ve pozitif olabilirlik oranı ise %294,44 olduğundan bu cut-off düzeyi kabul edilebilir bir değeri. Ancak negatif tahmin değerinin %100 ve pozitif tahmin değerinin %25 olması bu değer kullanılırken dikkatli olunması gerektiğini gösterdi. suPAR=2,75 için özgüllük, pozitif tahmin değeri ve doğruluk düşük oranda olduğundan şiddet tanısı için uygun değildi. suPAR=4,77 için daha uygun değerler bulunurken 8,69 ve 17,45 pg/ml değerleri için daha yüksek kullanılabilir oranlara sahip olduğu görüldü. Hepsi içerisinde optimum değer 17,45 pg/ml olduğu anlaşıldı. Özgüllük %98,11, duyarlılık %33,33 ve doğruluk %92,85 idi.

**Tablo 22** Farklı suPAR seviyelerine göre metodolojik tanı oranları

Şiddet	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif	Negatif	Doğruluk	Pozitif
			Tahmin Değeri	Tahmin Değeri		Olabilirlik
suPAR						
cut-off=6,00	%100,00	%66,04	%25,00	%100,00	%69,49	%294,44
Cut-off=2,75	%100,00	%7,50	%10,90	%100,00	%16,90	%108,16
Cut-off=4,77	%100,00	%50,00	%18,72	%100,00	%55,93	%203,84
Cut-off=8,69	%66,67	%88,67	%40,00	%95,91	%86,44	%588,88
Cut-off=17,45	%33,33	%98,11	%66,66	%92,85	%91,52	%1766,66

Tüm sayısal değişkenlerin hastalığın şiddeti üzerinde tanı koymada yeterli olup olmadığını belirlemek üzere ROC analizleri yapıldı. Analiz sonucuna göre değişkenler için cut-off değeri belirlendi. Bu değerlere göre çapraz tablolar oluşturuldu. Tablolara göre metodolojik tanı bilgileri hesaplandı. Skorlamalar içerisinde Ranson=2,50 değeri en uygun sonuçları vermekteydi. Pozitif tahmin değeri ve doğruluk dikkate alındığında laktat=2,8 mmol/L ve nötrofil=16,55/uL değerlerinin hastalığın şiddetini belirlemede güçlü olduğu görüldü. Biyokimya parametreleri içerisinde ise CRP=38,78 mg/L değerinin duyarlılığı %66,67, özgüllüğü %77,36, pozitif tahmin değeri %25 ve doğruluk %76,27 gibi uygun oranlara sahipti (Tablo 23).

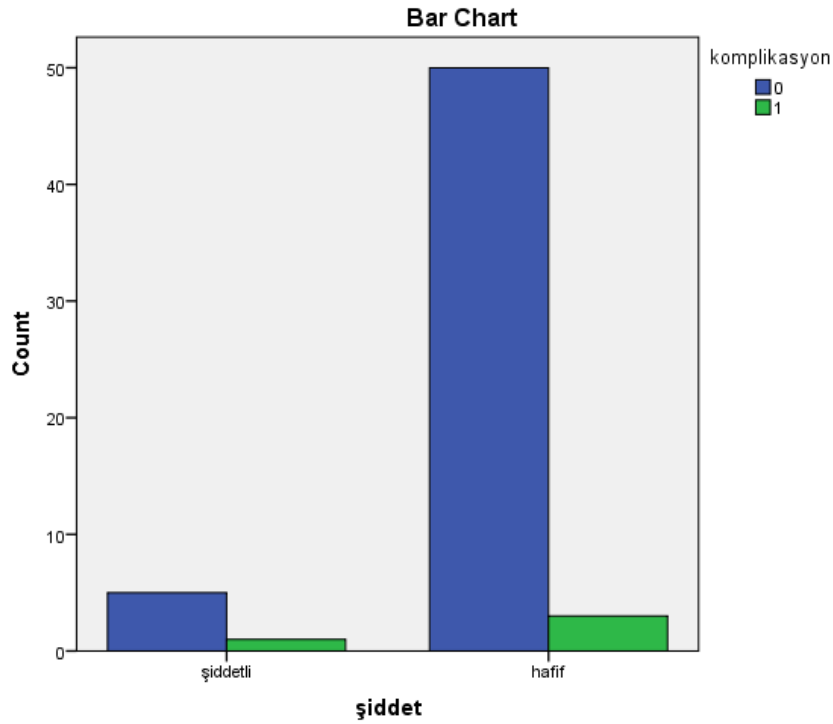
**Tablo 23** Tam kan sayımı, biyokimya ve skor parametrelerinin belirlenen cut-off değerlerine göre metodolojik tanı oranları

Şiddet	Duyarlık	Özgüllük	Pozitif	Negatif	Doğruluk	Pozitif
			Tahmin Değeri	Tahmin Değeri		Olabilirlik
Ranson(2,5)	100,00%	88,68%	50,00%	100,00%	89,83%	883,33%
Glaskow(4,0)	100,00%	84,91%	42,86%	100,00%	86,44%	662,50%
Raps(3,0)	83,33%	86,79%	41,67%	97,87%	86,44%	630,95%
Balthazar(2,5)	0,00%	64,71%	0,00%	84,62%	57,89%	0,00%
Laktat(2,8)	33,33%	92,31%	25,00%	94,74%	88,10%	433,33%
Hemoglobin(14,75)	50,00%	52,83%	10,71%	90,32%	52,54%	106,00%
Eozonofil(0,05)	0,00%	50,94%	0,00%	81,82%	45,76%	0,00%
Nötrofil(16,55)	83,33%	92,45%	55,56%	98,00%	91,53%	1104,17%
Platelet(191)	50,00%	16,98%	6,38%	75,00%	20,34%	60,23%
RDW(13,75)	100,00%	52,83%	19,35%	100,00%	57,63%	212,00%
Glukoz(167,50)	66,67%	73,58%	22,22%	95,12%	72,88%	252,38%
Albümin(3,45)	50,00%	11,32%	6,00%	66,67%	15,25%	56,38%
Üre(2,745)			10,17%	89,83%		0,00%
Kreatin(1,285)	50,00%	86,79%	30,00%	93,88%	83,05%	378,57%
AST(247,52)	100,00%	77,36%	33,33%	100,00%	79,66%	441,67%
ALT(221,50)	33,33%	66,04%	10,00%	89,74%	62,71%	98,15%
Bilirübin(1,90)	33,33%	71,70%	11,76%	90,48%	67,80%	117,78%
GGT(397)	50,00%	73,58%	17,65%	92,86%	71,19%	189,29%
ALP(100)	66,67%	30,19%	9,76%	88,89%	33,90%	95,50%
CRP(38,78)	66,67%	77,36%	25,00%	95,35%	76,27%	294,44%
Amilaz(1076)	83,33%	47,17%	15,15%	96,15%	50,85%	157,74%
Kalsiyum(8,50)	83,33%	20,75%	10,64%	91,67%	27,12%	105,16%
pO <sub>2</sub> (54,55)	100,00%	7,55%	10,91%	100,00%	16,95%	108,16%

Akut pankreatit hastaları içerisinde yalnızca 4 kişide komplikasyon gelişti. Bunlardan 3 tanesinde psödokist, 1 kişide ise ödematöz pankreatit oluştu (Tablo 24). Sayı yeterli olmadığından hastalığın şiddeti ile ilişkili değildi ( $p=0,357$ ). Hastalığı şiddetli olanlar içerisinde bir hastada komplikasyon vardı (Şekil 29).

**Tablo 24** Hastalığın şiddeti ile komplikasyon varlığı arasındaki çapraz tablo

		Komplikasyon		Toplam
		Yok	Var	
Şiddet	Şiddetli	5 (%83,3)	1 (%16,7)	6
	Hafif	50 (%94,3)	3 (%5,7)	53
Toplam		55	4	59



**Şekil 29** Hastalığın şiddetine göre komplikasyon durumu sütun grafiği

## 5. TARTIŞMA

Akut pankreatit pankreasın önemli hastalıklarından bir tanesidir. İnaktif halde bulunan pankreas enzimlerinin aktif hale gelerek, pankreas dokusu ve çevre yapıları sindirerek inflamasyon yapmasıyla oluşur. Akut pankreatitli hastalarda artmış morbidite ve buna bağlı artmış hastanede yatış süresi halen önemli bir sorundur. Bu nedenle akut pankreatitli hastalarda prognozu, hastanede yatış süresini ve yoğun bakım ünitesi tedavi gereksinimini ön görecektir belirteçlere ihtiyaç vardır. Fakat geniş bir yelpazede klinik bulgularla seyrettiği için prognoz derecelendirilmesi zordur. Günümüze kadar bu amaçla bazı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan bazıları Atlanta Kriterleri, Ranson Kriterleri, Baltazar Kriterleri ve Modifiye İmrie Kriterleri'dir. Ancak bu skorlama sistemlerinin en büyük dezavantajı, kompleks olmalarından dolayı hastane başvurusunda kullanılmalarının zor olmasıdır. Bu sebeple tek bir biyokimyasal belirtecin prognoz göstergesi olarak kullanılması klinik olarak büyük bir avantaj sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda bu amaç ile suPAR araştırılmıştır.

Akut pankreatitin seyrinde, sistemik inflamatuvar durumlar (SIRS) oluşmaktadır. Akut pankreatitin SIRS oluşturma patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (116,117). Serbest oksijen radikallerinin, çeşitli moleküller ve özellikle hücre membranındaki fosfolipidler ile reaksiyona girdiği bilinmektedir (118). Membrandaki lipidlerin peroksidasyonu, hücre membranının parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açar. Bu olay, ortamda serbest oksijen radikallerinin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin (TNF $\alpha$  ve İnterlökin 1,6,8,10)artmasına sebep olur. Bu mediatörlerin etkisiyle lökositler aktive olur. Nötrofillerin yüzeyindeki adezyon molekülleri aracılığı ile vasküler endotelde etkileşime, çok daha fazla miktarda sitokin (IL1,IL8,TNF alfa...) kimokin, serbest oksijen radikalleri gibi enflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına yol açar (119-121).

Çeşitli klinik durumlarda özellikle enfeksiyöz durumlarda suPAR düzeyinin artışı, uPAR ekspresyonu ve ayrışmasında artış veya monosit-makrofaj gibi uPAR eksprese eden hücrelerin sayısında artışa bağlı olabilir. İnvivo suPAR'ın en olası kaynağı, monosit ve endotel hücrelerinde uPAR'ın uPA veya diğer proteazlarla ayrışması gibi görünmektedir(148-149).

Yılmaz ve arkadaşlarının(150) 85 SIRS lı hasta ve 53 kontrol grubunun içerdiği bir çalışmada suPAR ın SIRS'lı hastalarda arttığını bulmuşlardır (p<0,001). Bu çalışmadaki 85 SIRS'lı hastanın 44'ü bakteriyemi, 20'si idrar yolu enfeksiyonu, 12'si pnömoni ve 9'unda enfeksiyon yoktu. Bu çalışmada suPAR'ın 2,8 ng/ml lik cut off değeri ile %87 negatif

prediktif değer, %92 pozitif prediktif değer, %92 sensitivite ve %85 spesifiteye ulaşılmıştır. Biz SIRS oluşturan klinik durumlara sebebiyet veren akut pankreatit olgularında da suPAR seviyesinin etkilenip etkilenmediğini tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 59 (%62,1) kişi hasta grubunu, 36 (%37,9) kişi kontrol grubunu oluşturmaktadır. Akut pankreatitli hastaların yaş ortalaması 60 gelmiştir. Demiral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut pankreatit hastalarının yaş ortalaması 60,32 bulunmuş(42), Yardan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pankreatitli hastaların yaş ortalaması 60,6 bulunmuştur(123). DiMagno ve arkadaşları tarafından yapılan literatür incelemesine göre akut pankreatitin en sık altıncı dekatta görüldüğünü göstermiştir(124). Çalışmamızda ki akut pankreatitli hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda akut pankreatite yol ačan etiyoloji olarak bilyer nedenler daha sık olarak bulunmuştur. Yalnızca bir vakanın etiyolojisinde alkol bulunmaktadır. Beyazıt ve arkadaşlarının (5) 103 akut pankreatitli hastaların prognozunu incelediği bir çalışmada olguların %70,8 ini bilyer kaynaklı, %7,7'sini alkol kaynaklı, geri kalanını idiyopatik olarak tespit etmiştir. Ayten ve arkadaşlarının (125) 129 akut pankreatitli olgunun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada bilyer sebepler %64,3, alkol %2,3, diüretik kullanımı %4,7 ve etyolojik sebep bulunamayanlar ise %26,4 olarak bulunmuştur. DiMagno ve arkadaşları (124) tarafından yapılan birçok Avrupa ülkesini ieren çalışmaya göre vakaların %3-66'sı alkole bağlı, %10,8-56'sı bilyer kaynaklı bulunmuştur. Bu literatür çalışmasına göre İngiltere'de en sık sebep idiyopatik olurken, diğer Avrupa ülkelerinde alkol ilk sırada yer almıştır. Çalışmamız Türkiye'de yapılan literatür çalışmaları ile uyumludur. Bizim çalışmamızda alkol oranının düşük olmasının sebebi örneklem sayısının az olması ve ülkeler arasında alkol kullanım alışkanlığındaki farklılıklar olabilir.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımı aısından kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark olmamasına rağmen, akut pankreatit hastaları iinde kadın hastaların fazla olması dikkat çekicidir. Tandoğan ve arkadaşlarının (141) çalışmasında da 184 akut pankreatitli hastada yaptığı çalışmada olguların %42,9 su erkek, %57,1 i kadındı.

Akut pankreatitte erken dönemde klinik siddeti ve prognozu belirlemek için cesitli skor sistemleri kullanılmaktadır. Bu skortlama sistemlerinden en sık Ranson kriterleri kullanılmaktadır. Ranson kriterleri akut pankreatitin prognozunu ve klinik şiddetini göstermede güvenilir bir göstergedir(126). De Bernardinis ve arkadaşlarının (151) 110 çalışmanın meta-analizini yaptığı bir incelemede Ranson kriterlerinin akut pankreatitte

prognozda kullanılabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda hasta grubunun AP hastalığının şiddetine göre sınıflanmasında referans kriterler olarak Ranson Kriterleri kullanıldı. Akut pankreatitin klinik şiddetinin belirlenmesinde 1992 yılında tanımlanan Atlanta kriterleri kullanılmaktadır. Atlanta kriterlerine göre Ranson skoru  $\geq 3$ , APACHE II skoru  $\geq 8$  ise şiddetli panreatit olarak tanımlanmaktadır (127).

Çalışmamızda Ranson skoru  $>3$  olan olguları şiddetli, diğer olguları hafif akut pankreatit olarak değerlendirdik. Çalışmamızda akut pankreatitli olguların %89,8'i şiddetli bulunurken %10,2'si hafif seyirli bulunmuştur. Akut pankreatitli hastaların %70-80'i hafif, %20-30'u şiddetli olarak görülür(128-129). Tamer ve arkadaşlarının (134) 84 akut pankreatitli hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada %75'i hafif, %25'i şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalığın şiddeti ranson skoru kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki şiddetli akut pankreatit sayısının az olmasının sebebi Ranson Kriterlerinin 48. saat parametrelerini içermemesi olabilir.

Çalışmamızda şiddetli akut pankreatit olgularında yaş hafif hastalık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tam kan sayımı parametrelerinden lökosit sayısı (p:0,002) ve nötrofil sayısı(p:0,001) seviyeleri şiddetli hastalık grubundaki hastalarda istatistiki olarak daha yüksek bulundu. Biyokimya parametrelerinden ise albümin (p:0,036) ve AST (p:0,003) seviyeleri hastalık şiddetine göre ayrılan hasta grupları arasında istatistiki olarak farklı bulundu. Zeytinli ve arkadaşlarının (152) 177 akut pankreatitli olgunun retrospektif olarak incelendiği çalışmada hafif ve şiddetli akut pankreatitli olgular arasında lökosit seviyeleri şiddetli olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Aygencel ve arkadaşlarının (153) 86 akut pankreatitli hastanın retrospektif olarak incelediği çalışmasında yoğun bakıma yatan ve yatmayan hastalar arasında, APACHE 2 skoruna göre oluşturulan şiddetli ve şiddetli olmayan akut pankreatitli hastalar arasında albümin değerleri ve beyaz küre sayısı anlamlı derece farklı bulunmuştur. Tasić ve arkadaşlarının (154) 273 akut pankreatitli hastadan oluşan çalışmasında ranson skoru kullanılarak oluşturulan şiddetli ve hafif akut pankreatitli olgular arasında ALT seviyesi anlamlı farklı bulunmuştur (p<0,05).

Akut pankreatitli hastalarda serum amilaz ve lipaz seviyelerinin hastalığın şiddetine etki etmediği belirtilmiştir(35). Yordan ve arkadaşlarının acil servise başvuran 61 akut pankreatitli hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmasında serum amilaz ve lipaz seviyelerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da serum amilaz ve lipaz seviyelerinin hastalık şiddeti ile arasında istatistiki olarak

anlamli iliŒki bulunmamıŒtır. Serum amilaz ve lipaz seviyelerinin akut pankreatit Œiddeti ile iliŒkisi olmaması literatür ile uyumludur

Akut pankreatit sonucu oluŒan pankreastaki hasarın oluŒması, bunun sonucunda sitokinlerin aktive olmasına bağlı olarak akut faz reaktanı olarak serum CRP düzeyi artar (155). Akut pankreatit prognozunu göstermede CRP yaygın olarak kullanılmaktadır(130). IL-6 akut inflamasyonda erken dönemde yükselir. IL-6 seviyesinin yükselmesi ile uyarılan hepatositlerin verdiği akut faz yanıtı ancak 48. saatte CRP düzeyini pik seviyeye ulaŒtırır. Sonuç olarak semptomlar başladıktan 48 saat getikten sonra ölçülen CRP düzeyi, daha erken saatlerdeki düzeylerine göre prognozu göstermede daha faydalı bulunmuŒtur (155). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir alıŒmada akut pankreatitin erken dönemdeki prognozunu belirlemede CRP'nin IL-6'ya göre daha etkisiz olduğunu göstermiŒtir(131). Gürleyik ve arkadaşlarının akut pankreatit Œiddetini belirlemede Ranson Skoru, APACHE II Skoru, IL6, CRP seviyelerini kıyasladığı 30 hasta ieren bir alıŒmada 24. saatteki CRP seviyelerinin hafif ve Œiddetli akut pankreatitli hastalar arasında anlamlı fark bulunmazken, 48. saat değerleri arasında anlamlı fark bulunmuŒtur. alıŒmamızda hastane baŒvurusundaki CRP düzeyleri baz alındığından Œiddetli olan ve olmayan akut pankreatitli hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı iliŒki bulunmamıŒtır. alıŒmamızda mortalite ile sonuçlanan iki olgunun CRP düzeyleri 103,32 ve 73,55 IU/ml gelmiŒtir. Akut pankreatitli olguların CRP median değerinin 32,32 IU/ml saptanması, CRP'nin prognozla iliŒkisi olabileceğini düşündürdü. Mortalite sayısının azlığı bu iliŒkiyi istatistiki olarak veriye dökülememesine sebebiyet vermiŒtir.

alıŒmamızdaranson skoru ( $p<0,001$ ), modifiye imrie kriterleri ( $p<0,001$ ) ve raps skoru ( $p:0,013$ )' nun Œiddetli olan ve olmayan akut pankreatitli hastalar arasında anlamlı iliŒki bulunmuŒtur. Ancak baltazar kriterleri ( $p:0,842$ ) ve hastane yatıŒ süreleri ( $p:0,874$ ) ile anlamlı iliŒki bulunmamıŒtır. Tamer ve arkadaşlarının(134) yaptığı bir alıŒmada da akut pankreatitli hastaların hastane yatıŒ süreleri ile akut pankreatit Œiddeti arasında iliŒki bulunamamıŒlardır. Leung ve arkadaşlarının(132), Takeda ve arkadaşlarının(133) yaptığı alıŒmalarda baltazar kriterlerinin akut pankreatit Œiddetini belirlemede Ranson ve APACHE II' ye göre daha üstün olduğunu bulmuŒlardır. Akut pankreatitli hastalarda ölçülen prognostik testlerin Spearman's Rho korelasyon analizine göre ranson skoru, raps skoru ve modifiye imrie kriterleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulundu. (ranson-modifiye imrie:  $p<0,001$ ; ranson-raps:  $p:0,002$ ; modifiye imrie-raps:  $p<0,001$ ). Baltazar kriterleri ile ranson ( $p:0,968$ ), raps ( $p:0,774$ ), modifiye imrie ( $p:0,980$ ) ve hastane yatıŒ süreleri ( $p:0,111$ ) arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Modifiye imrie kriterleri ile hastane yatıŒ süresi arasında

(p:0,04) pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulunmuştur. Baltazar kriterleri ile anlamlı korelasyon olmamasının sebebi tomografi çekilen hastaların azlığı(n:19), daha şiddetli seyredilen olguların beraberinde akut böbrek yetmezliği gibi durumların olmasından dolayı kontrastlı görüntüleme konusunda cüretkar davranılmaması olabilir.

Akut pankreatitin klinik ve patolojik seyri genellikle hafif olmasına karşın, olguların %15 - 25'inde ciddi komplikasyonlarla seyretmektedir (59,143,145,146). Bizim çalışmamızda da Akut pankreatitli 59 hastanın 4'ünde komplikasyon gelişti. Göçmen ve arkadaşlarının (144) 58 akut pankreatitli hastada prognostik skorlama testlerinin kıyaslamasını yaptığı bir çalışmada 5 hastada komplikasyon tespit etmişlerdir. Tandoğan ve arkadaşlarının (141) 184 akut pankreatitli hastada yaptığı çalışmada olguların 27 (%14,7)'sinde komplikasyon bulmuşlardır.

Sayısal değişkenlerin hastalığın şiddeti üzerinde tanı koymada yeterli olup olmadığını belirlemek üzere yapılan analize göre Ranson skorunun sensitivitesi %100 spesifitesi %88,68 bulunmuş, modifiye imrie kriterlerinin sensitivitesi %100 spesifitesi %84,91 bulunmuş, raps skorunun sensitivitesi %83,33 spesifitesi 86,79 bulunmuştur. Osvaldt ve arkadaşlarının (142) yaptığı bir çalışmada ranson skorlaması için duyarlılık ve özgüllük oranlarını sırasıyla %58,3 ve %96,2; Triester ve arkadaşlarının (143) yaptığı bir çalışmada ise %75 ve %65 olarak bildirmişlerdir.

suPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış suPAR seviyeleri, immün ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. suPAR inflamatuvar durumların tanı, prognoz ve sağ kalım oranının tahmini konusunda etkin rol oynamaktadır. Hoenigl M. ve arkadaşlarının (147) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan 132 hastada yaptıkları çalışmada suPAR, PCT ve CRP'nin diagnostik değerleri incelenmiştir. Pozitif kan kültürü olan hastalarda olmayanlara göre serum suPAR seviyeleri anlamlı olarak yüksek ve ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,726 bulunmuştur. suPAR değerleri PCT'ye benzer şekilde bakteriyemik hastaları, bakteriyemik olmayanlardan ayırt edebilmiştir.

suPAR enfeksiyöz hastalıkların tanısında etkinliği ile alakalı literatürde birçok yayın mevcuttur. Dekkers ve arkadaşlarının (138) yoğun bakım hastalarında yaptığı bir çalışmada sepsisli hastalarda yüksek suPAR seviyeleri tespit edilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının (139) kırım kongo kanamalı 100 hastada yaptığı bir çalışmada suPAR düzeylerinin enfeksiyonlu hastalarla sağlıklı kontrol hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ostergaard ve

arkadaşlarının(107) klinik olarak menenjit şüpheli 183 hastada yaptığı çalışmada kanıtlanmış santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastaların beyin omurilik sıvısından alınan suPAR seviyeleri kanıtlanmış santral sinir sistemi enfeksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Koch ve arkadaşlarının(137) yaptığı 273 (197 sepsis, 76 sepsis olmayan) olguyu içeren bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre kritik hastaların serum suPAR seviyeleri hasta kabulde daha yüksek bulunmuştur. Wittenhagen ve arkadaşlarının(106) 141 hasta ile yapılan bir çalışmada streptokok pnömonili hastaların suPAR seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda da akut pankreatitli hasta grubundaki suPAR seviyeleri ile kontrol grubu suPAR seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Fakat suPAR seviyesinin akut pankreatit hastalığında ayırıcı tanı için uygun olup olmadığının tespit edilmesi için yapılan ROC analizine göre eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı olsa da %50'nin üzerinde bir alan değer bulunmadığından (AUC=0,254; p<0,001) suPAR'ın akut pankreatit hastalığı için tanı koymada bu çalışmada yeterli olmadığı anlaşıldı.

Literatürde suPAR'ın prognoz belirteci olarak kullanıldığı birçok yayın mevcuttur. Yılmaz ve arkadaşlarının(139) kırım kongo kanamalı hastalarda yaptığı çalışmada böbrek ve karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda yüksek suPAR seviyeleri tespit ederek prognozla ilişkisi olduğunu bulmuştur. Koch ve arkadaşlarının(137) yaptığı bir çalışmada doğrusal regresyon analizi kullanarak yüksek böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek suPAR düzeylerinin bağımsız prediktörü olduğunu göstermişlerdir. Organ disfonksiyonu ve inflamasyon belirteçleri ile kıyaslandığında suPAR en yüksek prognostik değere sahip belirteç olarak saptanmıştır. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan suPAR 0,684, albumin 0,294, kreatinin 0,542, CRP 0,524 ve PCT 0,545 bulunmuştur. Skorlama sistemleri ile karşılaştırıldığında, APACHE II'den daha iyi, SAPS II'den daha az prognostik değere sahip bulunmuştur. Bu sebeple prognozla ilişkili bulmuşlardır. Ostergaard ve arkadaşlarının (107) klinik olarak menenjit şüpheli hastalarda yaptığı çalışmada; menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısı suPAR seviyeleri yaş, beyin omurilik sıvısı lökosit düzeyleri, beyin omurilik sıvısı ve kan glukoz oranları, GKS ile mekanik ventilatör ihtiyacı ile pozitif korelasyon bulmuşlardır. Kofoed ve arkadaşlarının(122) %64'ünde bakteriyel enfeksiyon olan 151 sepsis şüpheli hastada yaptığı bir çalışmada yüksek suPAR'ın 6,61ng/dl üzerindeki seviyeleri CRP ve prokalsitoninden daha iyi, SOFA skoruna eşit, SAPS II'ye ye yakın prognostik değeresahip olduğunu bulmuşlardır. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan suPAR için 0,80, yaş ile kombine edilince 0,92 olarak bulunmuştur. suPAR, yaş ile kombine edilince SAPS II

skorundan daha iyi prognostik değere sahip olmuştur. Bizim çalışmamızda da şiddetli akut pankreatit hastaların suPAR seviyeleri ile şiddetli olmayan akut pankreatit suPAR seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Spearman's Rho korelasyon analizine göre suPAR ile ranson ( $p<0,001$ ), raps ( $p<0,001$ ), modifiye imrie kriterleri ( $p<0,001$ ) ve hastane yatış süreleri ile ( $p:0,003$ ) pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulundu. Bu sonuç suPAR'ın AP hastalığının prognoz tahmini konusunda fikir vereceği düşündürmektedir.

Literatürde suPAR'ın mortaliteyle ilişkisini gösteren birçok yayın mevcuttur. Savva A. ve arkadaşlarının(135) ventilatör ile ilişkili pnömoni(VIP) ve sepsis tanısı almış 180 hastada yaptıkları bir çalışmada yüksek suPAR seviyesinin mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Sidenius ve arkadaşlarının(108) HIV enfeksiyonları ile yaptığı çalışmada yüksek suPAR seviyelerinin mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir. Eugen-Olsen ve arkadaşlarının(109) aktif pulmoner tüberkülozlu hastalarla yaptığı bir çalışmada yüksek suPAR seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Rabna ve arkadaşlarının(110) yaptığı bir çalışmada aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek suPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir. Seppala Ru ve arkadaşlarının(136) acil servise başvurmuş enfeksiyonşüphesi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada suPAR'ın mortaliteyi öngörmeye başarılı bir belirteç olduğunu ve bu hastalarda mortaliteyi öngörmeye 'prokalsitonin'den üstün olduğunu göstermişlerdir. Koch ve arkadaşlarının(137) yaptığı bir çalışmada suPAR'ın, kritik hastalarda yoğun bakım ve uzun dönem mortaliteyi öngörebilen bağımsız bir belirteç olduğu göstermişlerdir. Ostrowski ve arkadaşlarının(140) yaptığı bir çalışmada sıtmalı hastalarda yüksek suPAR seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan iki olgunun suPAR düzeyleri 30,46 ve 19,75 ng/ml bulunmuştur. Akut pankreatitli olguların suPAR median değeri 6,66 saptanması, yüksek suPAR seviyelerinin mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak mortalite sayısının azlığı bu ilişkiyi istatistiki olarak veriye dökülememesine sebebiyet vermiştir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız suPAR seviyesinin AP hastalarında tanı ve şiddetli hastalığı ön görmede etkinliği konusunda yapılan ilk çalışmadır. Elde edilen veriler suPAR seviyesinin karın ağrısı ile başvuran hastalarda hasta ve kontrol grupları arasında farklı çıkmasına rağmen, AP tanısı koymada yeterli olmadığını gösterdi. Aynı şekilde, AP hastalarında hastalığın şiddetini açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmasında rağmen, suPAR seviyesinin AP hastalığının şiddetini gösterme yeterli olmadığı görüldü. Hasta sayısı ve hasta grubu içinde mortalite hızı nedeniyle suPAR'ın AP hastalarının prognozunda etkinliği hakkında yeterli veri elde edilememiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Stanly L.Robins, Ramzi S.Cotran, Vinay Kumar, Robbins Baic Pathology, 2003;7: 635-657.
2. Bradley EL 3rd: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg, 1993; 128: 586-590.
3. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr, Farnell MB, Johnson CD: Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. Br J Surg, 1991; 78: 576-581.
4. Hirota M, Takada T, Kawarada Y , et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006;13(1): 33-41.
5. Beyazıt Y, Önal İK, Kurt M, ve ark. Akut pankreatitte prognozu ve hastanede yatış süresini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi; Yeni Tıp Dergisi 2011;28:43-46.
6. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al., Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. Am J Gastroenterol, 2009; 104(11): 2797- 805; quiz 2806.
7. Juffermans NP, Dekkers PE, Verbon A, Speelman P, van Deventer SJ, van Der Poll T. Concurrent upregulation of urokinase plasminogen activator receptor and CD11b during tuberculosis and experimental endotoxemia. Infect Immun 2001; 69:518.
8. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. Intensive Care Med. 2012;38(9):1418-28.
9. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, et al. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. Intensive Care Med. 2013;39(11):1945-52.
10. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-1165

11. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton & Lande 1997; 1899-905.
12. Türkmen A. Dopamin, kortizol, düşük molekül ağırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40'ın akut pankreatit üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel çalışma. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (uzmanlık tezi) 1994
13. Opie EL; The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1901;12;182-8.
14. Creutzfeld W, Lankisch PG; Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis. Bockus Gastroenterology, EJ Berk, Philadelphia, W.B. Saunders, 1985 s.3971-92
15. Di Mango EP, Shorter RG. Relationship between pancreatobiliary ductal anatomy and parenchymal histology. Cancer 1982;49; 361-8.
16. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. Ann Surg. 1974 May;179(5):557-66.
17. Vogel JD, Yeo CJ. Acute pancreatitis. Ed: Zuidema GD, Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract, 5th ed. WB Saunders Company 2002; 9-25.
18. Schwartz, Textbook. Principles of Surgery 8. Edition 2005; 1222-1296
19. William E. Fisher, Dana K. Andersen, et al. Schwartz's Principles of Surgery 2005; 1221-1296.
20. Gökmen FG. Sistematik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi, 2003;8-10
21. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Radio Graphics 2006;26:715– 31.
22. Smadja C, Blumgarth LH. The biliary tract and the anatomy of biliary exposure. In: Blumgarth LH, ed. Surgery of the liver and biliary tract. New York: Churchill Livingstone, 1994;11-21.
23. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi. J Surg Arts 2009;2:1-8.
24. Snell R. The Gastrointestinal Tract. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992; 254-255.

25. Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE, Skandalakis PN, Loukas M, Mirlas P. Pankreas. In: Fischer JE, Bland KI, Callery MP, Claget GP, Jones DB, LoGerfo FW, Seeger JM, editors. Mastery of Surgery. Türkçe Mastery of Surgery. 5. Baskı, Çeviren: Sözüer EM, Akyıldız H, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara. 2011;s:1224-1329
26. Pratt W, Joseph S, Calley MP, Vollmer CM Jr. Possum accurately predicts morbidity.
27. Moore KL. The Abdomen. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985;220-224.
28. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji (Çev. Ed. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği) 20. baskı. Ankara: Nobel tıp kitapevleri, 2001;323-483.
29. Gao R. In vitro development of islets from human adult pancreatic tissues. Academic dissertation, Program of Developmental and Reproductive Biology Faculty of Medicine and Pediatric Graduate School Hospital for Children and Adolescents University of Helsinki, Finland (2007).
30. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the Pancreas. Textbook of Endocrine Surgery 1997; 549-555.
31. Norton J, Greenberger, Phillip P, Toskes. Acute and chronic pancreatitis Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition; 1895.
32. Guyton, Tıbbi Fizyoloji, 9. Baskı 1996; 824-6.
33. Çimen A. Pankreasın Anatomisi içinde Çimen A (yazar). Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 1992; 333-5.
34. Akut pankreatit. İçinde Sayek İ (Yazar). Temel Cerrahi. Ankara Güneş Kitabevi 2004; 1409-16
35. Tintinalli JE. Acute and chronic pancreatitis. In: Tintinalli JE Emergency Medicine 5th ed, Vissers RJ, Abu-Laban RB 1999; 588-92.
36. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology. 6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981; 1322-1325.
37. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College

of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2006;101: 2379- 400.

38. Banks, P.A.: Acute Pancreatitis: Medical and Surgical Manangement. AM. J. Gastroenterol, 1994;89 (Suppl) :75-78.

39. Vege SS, Yadav D, Chari ST, et al. Pancreatitis. In: GI epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.

40. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. Med Clin North Am 2008; 92: 889-923, ix-x

41. Menecier D, Pons F, Arvers P et al. Incidence and severity of nonalcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. Gastroenterol Clin Biol. 2007;31(8-9 Pt 1):664-7.

42. Demiral G, Yener O. Akut pankreatitli hastalarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 2011; 26(1): 4-9.

43. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Etiology, incidence and survival of acute pancreatitis in Olmsted Country, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100: A296

44. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1998; 63: 466-73.

45. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330: 1198-210.

46. Jense EH, Borja D, Al-Refaie WB, Vickers SM. Exocrine Pancreas. In: Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012; p:1515-1547

47. Brunicardi FC, Anderson DK, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Pankreas. In: Fisher EW, Andersen DK, Bell RH, Saluja AK, Brunicardi FC, editors. Schwartz's Principles of Surgery. Schwartz Cerrahinin İlkeleri. 8. Baskı, Çeviren: Geçim İE, Demirkan A, Tarlan Yayıncılık, Ankara. 2008;s:1265-1340

48. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the US. Arch Intern Med 2008; 168: 649-56.

49. Singh, M., Şimşek, H.: Ethanol and the Pancreas. Gastroenterology, 98: 1051-1062, 1990.

50. Emma Baines and N S Kanagasundaram Early Warning Scores British Medical Journal 2008 Volume 16/320-321.

51. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assesment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2134-9.

52. Göral V. Acute pancreatitis. Clinic, Following Up and Treatment. Türkiye. Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2(15):35-41.

53. Özer B. Akut pankreatit ve yönetimi. Güncel gastroentroloji dergisi 15/3 eylül2011

54. Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factor, and prevention of post-ERCP pancreatitis. Gastroenterol Clin Nort Am 2007; 36: 259-76.

55. Rhee K, Fisher C, Willitis N. The Rapid Acute Physiology Score. Am J Emerg. Med. 1987; 5:278-86.

56. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi, İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; 239-262.

57. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug induced acute pancreatitis:an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 648-61

58. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, et al. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. Gastroenterology 1995; 109: 239-46.

59. Reber HA;Pancreas. Principles of surgery, S Schwartz 1994, New York, Mc Graw Hills. 1401 32

60. Krasinkas AM, Raina A, Khalid A, et al. Autoimmun pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 239-57.

61. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC; Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. Pancreatology 2001; 1: 405-15.

62. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(1):1-4.
63. Patel MR, Eppolito AL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis for the endoscopist. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013; 6:169–179
64. Howes N, Lerch M, Greenhalf M, Stocken D, Ellis I, Simon P. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252 – 261
65. Lau ST, Simchuk EJ, Kozarek RA, Traverso LW. A pancreatic ductal leak should be sought to direct treatment in patients with acute pancreatitis. *Am J Surg* 2001; 181: 411-5.
66. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 356-71.
67. Bret PM, Reinhold C, Taourel P, et al. Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 1996; 199:99-103
68. Lans JJ, Geenen JE, Johanson JF, Hogan WJ. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 430-4.
69. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, et al. Frequency of Abdominal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 586-90.
70. Blumgart L H, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000
71. Marshall J B. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med*, 1993; 153:1185-1198
72. Büchler M W, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy. 1<sup>st</sup> ed, Bern: Blackwell; 1999
73. Büchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevalainen T J, Friess H, Beger H. Role of phospholipase A<sub>2</sub> in human acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1989; 97:1521-1526
74. Steer, ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997; 58 (Suppl 1): 46-9.

75. Prinz RA . Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 31-8.
76. Göral V. Akut pankreatit patogenez. *Gastroenteroloji ve Hepatoloji özel sayısı* 2005; 9(10): 24-27.
77. Begeer HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986 ; 91: 433-438
78. Garden OJ, Bradbury AW, Forsythe JLR, Parks RW. The Pancreas and Spleen. In: *Principles & Practice of Surgery*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007;p:269-288
79. Mulvihill SJ. Pancreas. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW, editors. *Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence*. Springer, Newyork. 2003;p:199-215
80. Meyers MA, Feldberg MA, Oliphant M. Grey Turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis. *Gastrointest Radiol* 1989; 14: 31-7.
81. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;15;75(10):1513-20.
82. Banerjee A, Kaul A, et al. An audit of fatal acute pancreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 472-475.
83. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309-18.
84. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1863-6.
85. Thomas Olsson, MD, Lars Lind MD, PhD Comparison of the Rapid Emergency Medicine Score and APACHE II in Nonsurgical Emergency Department Patients *Academic Emergency Medicine* 2003; 10: 1040-1048.
86. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum-the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem*. 1993;39(5):746-56.

87. Clancy TE, Ashley SW. Akut Pankreatit Tedavisi. In: Zinner MJ, Ashley SW, editors. Maingot's Abdominal Operations. Maingot Abdominal Operasyonlar. 11. Baskı, Çeviren: Andican AA, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul. 2008;s:939-997
88. Norton J A. Pancreas. Mulvihill S J. Surgery Basic Science and Clinic1990 517-584. Spriger Verlag 1<sup>st</sup> ed
89. Shackelford R T, Zuidema G D. Surgery of the Alimentary Tract. 2nd ed, W B Saunders Co. 1983
90. Bennett GL, Hann LE. Pancreatic ultrasonography. Surg Clin North Am 2001; 81: 259-81.
91. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. Radiology 1985; 156: 767-72.
92. Michael D M, Thorsten P L, Vollmar B. Microcirculatory derangments in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001; 8:187-194
93. Balthazar J B. Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. Radiology, 2002; 223:603-613
94. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet 1988; 2: 979-83.
95. McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic Abdominal imaging 2008; 33: 6-9.
96. Xiao B, Zhang X, Tang W, Zeng N, Zhai Z. Magnetic resonance imaging for local complications of acute pancreatitis: A pictorial review. World J Gastroenterol 2010; 14; 16(22): 2735-42.
97. Banks, P. A. : Acute Pancreatitis. Bockus Gastroenterology, 5 th Edition Vol.4, (Eds.) Haubrich, W. S. , Schaffner, F. , Berk, J. E. , W.B. Saunders Co. 1995, 2888-2917.

98. Heath, D. I. , Imrie, C. W. : The Diagnosis and Assessment of Severity in Acute Pancreatitis. *Pancreatic Disease (Progress and Prospects)*, (Eds.) Johnson, C. D. , Imrie, C. W. , London, Springer-Verlag 1991, 263-285.
99. De Virgilio C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. *Arch Surg* 1994; 219: 909-913
100. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 633-8.
101. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331.
102. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-7.
103. Svendsen MN, Ytting H, Brunner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surgical Infections* 2006; 7:463-71.
104. Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2011;270:32-40.
105. Ploug M, Ronne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Dano K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *J Biol Chem* 1991;266:1926-33.
106. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumonia bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:409-15.
107. Ostergaard c, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36:14-9.

108. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96:4091-5.
109. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea- Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:686-92.
110. Rabna P, Andersen A, Wejse C, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS ONE* 2012;7: 43933.
111. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Medicine* 2012;10:2.
112. Outinen TK, Tervo L, Mäkelä S, et al. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor associate with the clinical severity of acute Puumala hantavirus infection. 2013;21;8(8):e71335.
113. Enocsson H, Wetterö J, Skogh T, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus. *Transl Res.* 2013;162(5):287-96.
114. Lyngbæk S, Andersson C, Marott JL, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem.* 2013;59(11):1621-9.
115. Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ, et al. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. *Clin Chem* 1997;43:1868-76.
116. Sanfley H, Bulkley GB, Gregory B, John L, Cameron JL. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984;200:405-413.
117. Dobrowski A, Gabryelewicz A, Wereszczynska U, Chyczewski L. Oxygen derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;47:1245-1249.

118. Wenbo QI, Dun-Xian Tan, Reiter JR, Seok KJ, Lucien CM, Cabrera J, Rosa MS, Mayo JC. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein induced Acute Pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 1999;44:11:2257-2262.
119. Yamauchi J, Sunamura M, Shibuya K, Takeda K. A novel diamino-pyridine derivative prevents excessive leukocyte infiltration in aggravation of acute necrotising pancreatitis. *Digestion.* 1999;60:40-47.
120. Telek G, Ducroc R, Scoazec J, Pasquier C, Feldman G, Rose C. Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001;96(1):56-67.
121. Harwig W, Jimenez RE, Castillo CF, Kelliher A. Expression of the adhesion molecules Mac- 1 and L-Selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease and – complement-dependent. *Ann Surg* 2001;3:371-378
122. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 375–83.
123. Yardan T, Genç S, Baydın A, Nural M, Aydın M, Aygün D. Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastaların değerlendirilmesi, *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(2): 124-128
124. DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23: 494-501.
125. Ayten R, Cetinkaya Z, Yenicerioğlu A. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *F.U. Sağ. Bil. Derg.* 2007: 21:133 -136.
126. Alhajeri A, Erwin S. Acute pancreatitis: value and impact of CT severity index. *Abdom Imaging.* 2008; 33: 18-20.
127. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg.* 2008; 95: 6-21.
128. Taşkın B, Nazlı O, Çökmez A, Özdemir D, Başaran A, Deniz S Akut Pankreatit Olgularının Değerlendirilmesi *Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 1995;3:235.

129. Vriens PW, Linde P, Solotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2005; 201:497-502.
130. Çınar K. Akut pankreatit tanısı. *Türkiye Klinikleri Gastrohepatoloji* 2006; 34: 1-3
131. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 213-8
132. Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6049-52.
133. Takeda K, Yokoe M, Takada T, Kataoka K, Yoshida M, Gabata T, et al. Assessment of severity of acute pancreatitis according to new prognostic factors and CT grading. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2010;17: 37-44.
134. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy S, Nalbant A, Genç A, Demirci H, Demir MV, Uslan MI. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya tıp dergisi* doi:10.5505/sakaryamj.2011.39974
135. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, Routsis C, Antonopoulou A, Koutoukas P, Tsaganos T, Kotanidou A, Apostolidou E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G. Soluble urokinaseplasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis, *J Infect* 2011; 63:344-50.
136. Seppala RU, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemş J, Koskinen P, Leino A. Soluble urokinase-typeplasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2012; 272:247-56.
137. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, 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. *Critical Care* 2011;15:63
138. Dekkers PE, ten Hove T, te Velde AA, van Deventer SJ, van der PT: Upregulation of monocyte urokinase plasminogen activator receptor during human endotoxemia. *Infect Immun* 2000, **68**:2156-2160

139. Yilmaz G, Mentese A, Kaya S, Uzun A, Karahan SC, Koksali I: The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2011, **50**:209-211.

140. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ et al. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J Infect Dis* 2005; 191: 1331–41.

141. Tandoğan G, Coşkun BN, Eroğlu A, Avcı DN, Irak K, Kıyıcı M. Akut pankreatit tanılı hastalarda tedavi yaklaşımının retrospektif incelenmesi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 46, Sayı: 1, 2012

142. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 2001; 86:158–161.

143. Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:167–176.

144. Goçmen E, Klc YA, Yoldaş O, Ertan T, Karaköse N, Koc M, et al. Comparison and validation of scoring systems in a cohort of patients treated for biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2007;34: 66–9.

145. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, et al. Early prediction of acute pancreatitis:prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, acute physiology and chronic health evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002;26:612-9.

146. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:407-20.

147. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Valentin T, Leitner E, Seeber K. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* 2013; 46:225-9.

148. Ossowski L, Aguirre-Ghiso JA. Urokinase receptor and integrin partnership: coordination of signaling for cell adhesion, migration and growth. *Curr Opin Cell Biol*2000;12:613–20.
149. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystalball. *DisMarkers*2009;27:157–72.
150. Yilmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. 2011 Oct;44(14-15):1227-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.07.006. Epub 2011 Jul 26.
151. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2272
152. Zeytunlu M, Akyıldız A, Tekeşin O, Ersöz G, Özütemiz Ö, Çoker A, Yüzer Y, Batur Y. Akut pankreatit olgularının kanıta dayalı tıp kılavuzları rehberliğinde incelenmesi. *AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ*, 2005; 4 (3): 146-153
153. Aygencel G, T. Karakan, M. Aybar Türkoğlu, “Akut pankreatit tanısıyla yatan hastaların analizi”, *MN Dahili Tıp Bilimleri*, 4(3-4),131-139, (2009).
154. Tasić T, Grgov S, Nagorni A, Benedeto-Stojanov D. Comparison of biohumoral and morphological parameters in acute pancreatitis. *Srp Arh Celok Lek*. 2014 Jan-Feb;142(1-2):29-33.
155. Viedma JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992; 33: 1264-7.