

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKUT PANKREATİT HASTALARINDA SERUM ADMA (ASİMETRİK
DİMETİL ARJİNİN) VE SDMA (SİMETRİK DİMETİL ARJİNİN)
DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. KÜBRA GÜNEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET ASIL

KONYA 2024

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AKUT PANKREATİT HASTALARINDA SERUM ADMA (ASİMETRİK
DİMETİL ARJİNİN) VE SDMA (SİMETRİK DİMETİL ARJİNİN)
DÜZEYİ İLE HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KÜBRA GÜNEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET ASIL

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gsteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet ASIL'a,

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları A.B.D. BaŐkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Tezimin laboratuvar kısmında desteklerini esirgemeyen Selçuk üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr Bahadır ÖZTÜRK'e

Birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum bütün çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan aileme en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

DR. KÜBRA GÜNEN

KONYA,2024

ÖZET

Akut Pankreatit Hastalarında Serum ADMA(Asimetrik dimetil arjinin) ve SDMA(Simetrik dimetil arjinin) Düzeyi ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Kübra GÜNEN, Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

Amaç: Akut pankreatit (AP) hastaneye yatışların en yaygın nedenlerinden olan gastrointestinal hastalıklardan biridir. ADMA ve SDMA NO sentezinin endojen inhibitörleridir ve endotel disfonksiyonu sürecinde rol oynarlar. İnflamasyonla seyreden çeşitli hastalıklarda serum ADMA ve SDMA düzeylerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada AP hastalarında serum ADMA ve SDMA düzeylerinin ölçülmesi ve bu moleküllerin serum düzeylerinin hastalık şiddeti ve çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine Kasım 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran ve akut pankreatit tanısı alan hastalar ve cinsiyet ve yaş açısından benzer özellikler taşıyan sağlıklı kontroller çalışma kapsamına alındı. Hastalardan servise ilk yatış anında EDTA'lı biyokimya tüplerine kan örnekleri alınarak santrifüj edildi. Serumda ADMA ve SDMA düzeyleri kütle spektrometre yöntemiyle çalışıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda NLR, PLR, PIV, MHO, SII, SIRI gibi çeşitli inflamatuvar indeksler hesaplanarak çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 199 AP hastası ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $54,19 \pm 16,27$ yıl ve hastaların %53,8'i (n=107) kadındı. Akut pankreatit hastalarında ortalama serum ADMA konsantrasyonunun sağlıklı kontroller göre daha düşük olduğu ($p < 0,001$), ortalama serum SDMA konsantrasyonunun ise hasta ve kontrol grubunda benzer düzeyde olduğu saptandı ($p > 0,05$). PIV, SII indeksi, SIRI indeksi, PLR, NLR ve MO/HDL ölçümlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Ortalama serum SDMA konsantrasyonunun AKI gelişen AP hastalarında, gelişmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,003$).

Sonuç: Bu çalışmada ortalama serum ADMA konsantrasyonları AP hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulundu. Ortalama serum SDMA konsantrasyonu AP hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda benzer düzeylerdeydi. Hesaplanan PIV, SII indeksi, SIRI indeksi, PLR, NLR ve MO/HDL gibi basit inflamatuvar indekslerin AP hasta grubunda kontrol grubuna daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: AP (Akut Pankreatit), ADMA (Asimetrik Dimetil Arjinin), SDMA (Simetrik Dimetil Arjinin), AKI (Acute Kidney Injury), PLR, NLR, PIV, SII, SIRI, MO/HDL

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Serum Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines Levels and Disease Severity in Acute Pancreatitis Patients

Dr. Kübra GÜNEN, Specialty Thesis, Konya, 2024

Objective: Acute pancreatitis (AP) is one of the common causes of hospital admissions among gastrointestinal diseases. ADMA and SDMA are endogenous inhibitors of NO synthesis and play a role in endothelial dysfunction. Changes in serum levels of ADMA and SDMA have been reported in various diseases associated with inflammation. This study aimed to measure serum ADMA and SDMA levels in patients with AP and investigate the relationship between these molecules' serum levels, disease severity, and various clinical and laboratory parameters.

Materials and Methods: Patients diagnosed with acute pancreatitis who applied to Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital between November 2022 and September 2023, as well as healthy controls with similar gender and age characteristics, were included in the study. Blood samples were collected from the patients in EDTA-containing biochemistry tubes at the time of their initial admission to the ward and centrifuged. ADMA and SDMA levels in serum were analyzed using mass spectrometry. Additionally, various inflammatory indices such as NLR, PLR, PIV, MHO, SII, and SIRI were calculated in both the patient and control groups to examine the relationship between various clinical and laboratory parameters.

Results: The study included 199 patients with acute pancreatitis and 50 healthy individuals. The mean age of the patients was 54.19 ± 16.27 years, and 53.8% (n=107) of the patients were female. It was found that the mean serum ADMA concentration was lower in patients with acute pancreatitis compared to healthy controls ($p < 0.001$), while the mean serum SDMA concentration was similar between the patient and control groups ($p > 0.05$). PIV, SII index, SIRI index, PLR, NLR, and MO/HDL measurements were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$). It was observed that the mean serum SDMA concentration was higher in patients with AKI developing acute pancreatitis compared to those who did not develop AKI ($p = 0.003$).

Conclusion: In this study, mean serum ADMA concentrations were found to be lower in patients with acute pancreatitis compared to healthy controls. The mean serum SDMA concentration was similar between patients with acute pancreatitis and the healthy control group. Calculated simple inflammatory indices such as PIV, SII index, SIRI index, PLR, NLR, and MO/HDL were observed to be higher in the acute pancreatitis patient group compared to the control group.

Keywords: AP (Acute Pancreatitis), ADMA (Asymmetric Dimethyl Arginine), SDMA (Symmetric Dimethyl Arginine) AKI (Acute Kidney Injury), PLR, NLR, PIV, SII, SIRI, MO/HDL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas	3
2.1.1. Pankreasın anatomisi	3
2.1.2.Pankreasın fizyolojisi.....	4
2.2 Akut Pankreatit	5
2.2.1. Akut pankreatit tanımı ve insidansı	5
2.2.2. Akut pankreatit patogenezi ve patofizyolojisi	6
2.2.2.1.Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu.....	7
2.2.2.2.Mikrodolaşım hasarı.....	8
2.2.2.3. Lökosit kemoatraksiyonu, sitokinlerin salınması ve oksidatif stres.....	8
2.2.2.4. Bakteriyel translokasyon	8
2.2.2.5.Nükleer faktör kapp B (NFκB) aktivasyonu	9
2.2.3. Akut pankreatit etiyojisi.....	9
2.2.3.1.Safra taşları.....	9
2.2.3.2.Alkol.....	10
2.2.3.3.Hipertrigliseridemi	10
2.2.3.4. Post-endoskopik retrogradkolanjiyopankreatografi (ERCP) akut pankreatit... 10	
2.2.3.5.Herediter nedenler	11

2.2.3.6. İlaçlar ve toksinler	11
2.2.3.7. Hiperkalsemi	12
2.2.3.8. Enfeksiyöz nedenler	12
2.2.3.9. İskemik nedenler	12
2.2.3.10. Safra çamuru ve mikrolitiazis	13
2.2.3.11. Biliyer obstrüksiyon	13
2.2.3.12. İdiyopatik nedenler.....	13
2.2.4. Klinik bulgular	13
2.2.5. Laboratuvar bulguları.....	14
2.2.6. Akut pankreatitin görüntüleme yöntemleri ve radyolojik bulgular	15
2.2.7. Akut pankreatit sınıflandırılması ve skorlama sistemleri	16
2.2.7.1. Revize atlanta sınıflandırması	17
2.2.7.2. Ranson kriterleri.....	19
2.2.7.3. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE) II skorlama sistemi	19
2.2.7.4. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru.....	20
2.2.7.5. Bisap skoru.....	20
2.2.7.6. HAPS (Harmless acute pancreatitis score).....	21
2.2.7.7. BT şiddet indeksi (Balthazar Skorlaması-CTSI).....	21
2.2.8. İnflamatuvar belirteçler.....	22
2.2.8.1. Nötrofil lenfosit oranı (NLR)	22
2.2.8.2. Platelet lenfosit oranı (PLR).....	22
2.2.8.3. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII).....	23
2.2.8.4. Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI).....	23
2.2.8.5. MO/HDL oranı (MHO)	23
2.2.8.6. Pan-immün inflamasyon değeri (PIV)	23
2.2.9. Akut pankreatitin komplikasyonları	24

2.2.9.1. Lokal komplikasyonlar	24
2.2.9.2. Sistemik komplikasyonlar	25
2.2.10. Akut pankreatitin tedavisi	26
2.3. ADMA ve SDMA.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.Çalışma Dizaynı Ve Örneklem Belirlenmesi	30
3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi.....	32
3.3 Çıkar Çatışması.....	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
7.KAYNAKÇA	67

KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AKI	: Akut Kidney Injury
ALT	: Alanin Transaminaz
WBC	: White Blood Cell
ANC	: Akut Nekrotik Koleksiyon
AP	: Akut Pankreatit
APACHE	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
AST	: Aspartat Transaminaz
BISAP	: Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CA	: Kalsiyum
CASR	: Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CRP	: C Reaktif Protein
CTFR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
CTRC	: Kimotripsin C
CTSI	: Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
ECM	: Hücre Dışı Matriks
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
FNA	: İnce İğne Aspirasyonu
FSGS	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GPI	: Glikozil Fosfatidilinozitol
HCT	: Hematokrit
HT	: Hipertansiyon
IL-8	: İnterlökin-8
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAP	: Hafif Akut Pankreatit
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSAP	: Orta Şiddetli Akut Pankreatit
NFKB	: Nükleer Faktör Kappa B
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NP	: Nekrotizan Pankreatit
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
MHO	: Monosit/HDL Oranı
TAP	: Tripsinojen Aktivasyon Peptidi
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PİV	: Pan inflamasyon değeri
PLT	: Platelet
PRSS1	: Serin Protez 1 Geni
CTFR	: Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Düzenleyici Geni
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
SAP	: Şiddetli Akut Pankreatit
SII İNDEKS	: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeks
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SIRI	: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi
SPINK1	: Serine Protease İnhibitor Kazal Type 1
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
SDMA	: Simetrik Dimetil Arjinin
DDAH	: Dimetil Arjinin Dimetilaminohidrolaz
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
DAMP	: Damage Associated Molecular Pattern
ROS	: Reaktif Oksijen Molekülleri
PRMT	: Protein Arjinin Metil Transferaz
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör -a
USG	: Ultrasonografi
WON	: Duvarlı Nekroz

TABLolar

Tablo 2.1: Akut pankreatit etyolojisi.....	9
Tablo 2.2: Enfeksiyöz nedenler.....	12
Tablo 2.3: Revize Atlanta Sınıflaması	17
Tablo 2.4: Modifiye Marshall Skorlama Sistemi	18
Tablo 2.5: Sıvı koleksiyonu tipine göre Revize Atlanta Sınıflaması	18
Tablo 2.6: Ranson kriterleri	19
Tablo 2.7: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu skoru (SIRS)	20
Tablo 2.8: BISAP skoru	21
Tablo 2.9: BT şiddet indeksi (Balthazar skorlaması-CTSI).....	22
Tablo 2.10: Sistemik Komplikasyonlar (108)	26
Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	33
Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Çeşitli Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	34
Tablo 4.3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Adma ve Sdma Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler Açısından Karşılaştırılması	35
Tablo 4.4: Hasta Grubun Genel özellikleri	36
Tablo 4.5: Atlanta Sınıflamasına Göre Hafif, Orta ve Şiddetli Akut Pankreatit Gruplarında Çeşitli Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	37
Tablo 4.6: Atlanta Sınıflamasına Göre Hafif, Orta ve Şiddetli Akut Pankreatit Gruplarında Serum ADMA ve SDMA Düzeyleri, İnflamatuvar Belirteçler, Akı Gelişimi, Mortalite ve Ortalama Yatış Süreleri	39
Tablo 4.7: Ranson Kriterlerine Göre Hafif ve Şiddetli Akut Pankreatit Gruplarında Çeşitli Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.....	41
Tablo 4.8: AKI Gelişen ve Gelişmeyen Akut Pankreatit Gruplarında Serum Adma ve Sdma Düzeyleri, İnflamatuvar Belirteçler ve Mortalite ile İlişkili Veriler	43
Tablo 4.9: Akut Pankreatitli Hastalarda Yatış Süresi Göre Serum ADMA ve SDMA düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve mortalite ile ilişkili veriler.....	44
Tablo 4.10: Uzun Yatış Süresine etki eden faktörler, Logistic Regresyon Analizi	45
Tablo 4.11: Mortaliteye Etki Eden Faktörler, Logistic Regresyon Analizi	46
Tablo 4.12: ADMA, SDMA, SIRI, SII, PIV ve NLR Parametrelerinin AKI gelişimini öngörmedeki performansları, ROC Analiz Tablosu.....	46

Tablo 4.13: SDMA, SIRI, SII, PIV, NLR ve PLR parametrelerinin Ranson kriterlerine göre şiddetli akut pankreatit hastalarını öngörmedeki performansı, ROC Analiz Tablosu	48
Tablo 4.14: SIRI, PIV, NLR ve MO/HDL Parametrelerinin Atlanta Sınıflandırmasına Göre Orta-Şiddetli Pankreatit İçin ROC Analiz Tablosu	50

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Pankreasın Anatomik Yerleşimi	3
Şekil 2.2: Pankreasın Duktal Sistemi	4
Şekil 2.3: ADMA, SDMA ve NO yolakları(124)	29
Şekil 4.1: Serum ADMA ve SDMA konsantrasyonları ve AKI İçin ROC Eğrisi	47
Şekil 4.2: SIRI, SII ve AKI İçin ROC Eğrisi	47
Şekil 4.3: PIV, NLR ve AKI için ROC Eğrisi	48
Şekil 4.4: SIRI, SII, SDMA ve Ranson kriterlerine göre şiddetli AP için ROC Eğrisi	49
Şekil 4.5: PIV, PLR, NLR ve Ranson kriterlerine göre şiddetli AP için ROC Eğrisi	50
Şekil 4.6: SIRI, PIV, NLR, MO/HDL parametrelerinin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP için ROC Eğrisi	51
Şekil 4.7: PLR Parametresinin Mortalite İçin ROC Eğrisi	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), karın ağrısı ile birlikte kanda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden pankreasın akut inflamatuvar bir sürecidir (1). Gastrointestinal sistem hastalıkları arasında hastaneye yatışların önde gelen nedenlerinden birisidir. AP'nin klinik seyri hafif şiddette hastalıktan, morbidite ve mortalite ile seyreden şiddetli klinik tablolara kadar değişkenlik gösterebilir. AP'nin mortalitesi hafif ödematöz pankreatitli hastalarda %3 iken pankreas nekrozu olan hastalarda %20'ye kadar çıkabilir (2). Yapılan çalışmalarda AP insidansının yaklaşık 5–35/100.000 olduğu bildirilmiştir (3).

AP'nin en sık nedeni safra kesesi taşları ve alkoldür. İlaçlar, enfeksiyöz sebepler, otoimmünite, travma, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi, herediter hastalıklar, tümörler, cerrahi girişimler ve pankreasın anatomik bozuklukları diğer AP sebeplerindedir. Hastaların %10-40'ında etyoloji saptanamamaktadır (4).

Hastalığın şiddetini belirlemek için klinik ve laboratuvar bulgular, radyolojik risk faktörleri, şiddet derecelendirme sistemleri ve çeşitli serum belirteçleri kullanılarak çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

AP'ye neden olan faktörlerin büyük kısmı bilinmekle birlikte parankimal hasarda rol oynayan hücrel ve moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir. Hastalığın komplike seyretmesi, multisistemik komplikasyonlara yol açabiliyor olması nedeni ile fizyopatolojisinin anlaşılabilmesi için halen gözlemsel ve deneysel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (5).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve enantiyomeri Simetrik dimetilarjinin (SDMA), ilk olarak 1970 yılında insan idrarında izole edilen, doğal olarak oluşan ve serumda bulunan aminoasitlerdir (6). ADMA ve SDMA doğal bir aminoasit olan arjininin posttranslasyonel metilasyonu ile oluşur. ADMA, nitrik oksit sentazın (NOS) en güçlü endojen inhibitörüdür (7). Nitrik oksit (NO), başlıca kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem olmak üzere tüm sistemlerde güçlü vazodilatatör etkiye sahip gaz yapıda bir moleküldür. NO, L-arjinin aminoasidinden oksijen molekülünde yer aldığı, Nitrik oksit sentaz(NOS)enzimi ile katalizlenen, bir reaksiyon ile sentezlenir. ADMA kimyasal olarak L-arjinine oldukça benzer yapıdadır ve NOS enziminin yarışmalı inhibitörüdür. Artmış ADMA düzeyleri başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok sistemde NO düzeyini azaltarak olumsuz etkilere

neden olur. ADMA'nın vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rolü oynadığına dair çok miktarda kanıt bulunmaktadır (8). Son dönemde artan kanıtlar ADMA birikiminin birçok sistemde NO sentezini ve biyoyararlanımını azaltarak zararlı etkiler ve organ disfonksiyonuna neden olduğunu düşündürmektedir. ADMA, NO düzeyinde azaltmanın yanı sıra doğrudan oksidatif stres ve hücre ölümünü de indükleyebilir (8). SDMA direkt olarak NOS enzimini inhibe etmese de hücre içerisine arjinin alımını ve henle kulpunda arjinin transportunu inhibe ederek NOS enzimi için gerekli substrat olan arjinin miktarının azalmasına dolayısıyla NO sentezinin azalmasına neden olur. ADMA ve SDMA endotel disfonksiyonunun göstergeleridir.

AP patogenezinde endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, oksidatif stress ve inflamasyonun rolü çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda araştırılmaktadır. Çok sayıda klinik ve deneysel çalışma, pankreatik iskeminin AP gelişiminde ve hastalığın şiddetli nekrotizan pankreatite ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (9). Yapılan çeşitli çalışmalarda lipit peroksidasyonuna yol açarak hücre ölümlerine neden olan serbest oksijen radikalleri ve vazodilatasyona sebep olarak perfüzyonu artıran nitrik oksitin hastalığın fizyopatogenezi ve progresyonunda etken olabileceği ön görülmüş ancak kesin sonuçlar ile kanıtlanamamıştır (10).

Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızda Ekim 2022-Kasım 2023 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran AP hastalarında serum ADMA ve SDMA düzeylerinin ölçülmesi ve bu moleküllerin serum düzeylerinin hastalık şiddeti ve çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

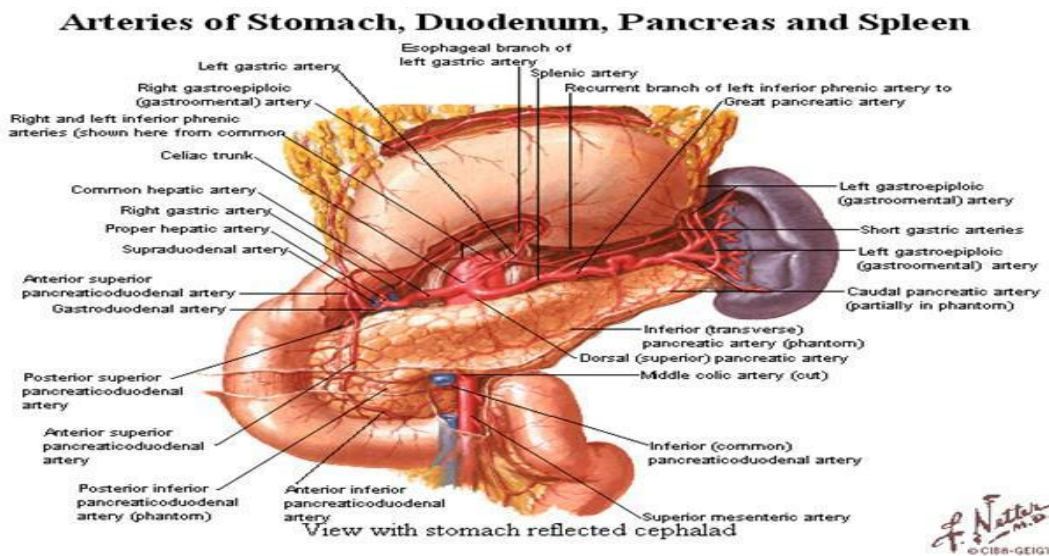
2.1. Pankreas

2.1.1. Pankreasın anatomisi

Karın arka duvarında lomber 1. ve 2. vertebralar seviyede ikinci retroperitoneal yerleşim gösteren panoramik, ortalama 15x4x2 cm boyutlarında ve 75-125 gr civarında yardımcı bir sindirim bezidir.

Pankreas baş, boyun, gövde ve kuyruktan oluşur. Baş, inferior vena kava ve renal venin üzerinde duodenum ile çevrilidir. Pankreasın boynu kısadır. Pankreasın kuyruğu, splenik hilum ve sol kolik bükülme ile yakından ilişkili olarak sol böbreğin önünde yer alır. Pankreas salgılarını taşıyan ana pankreatik kanal, safra kanalı ile birleşerek duodenumun inen kısmına açılan hepatopankreatik ampullayı oluşturur. Hepatopankreatik ampulla çevresindeki hepatopankreatik oddi sfinkteri, safra ve pankreatik sıvının ampullaya akışını kontrol eden ve duodenal maddelerin ampullaya geri akışını engelleyen bir düz kas sfinkteridir.

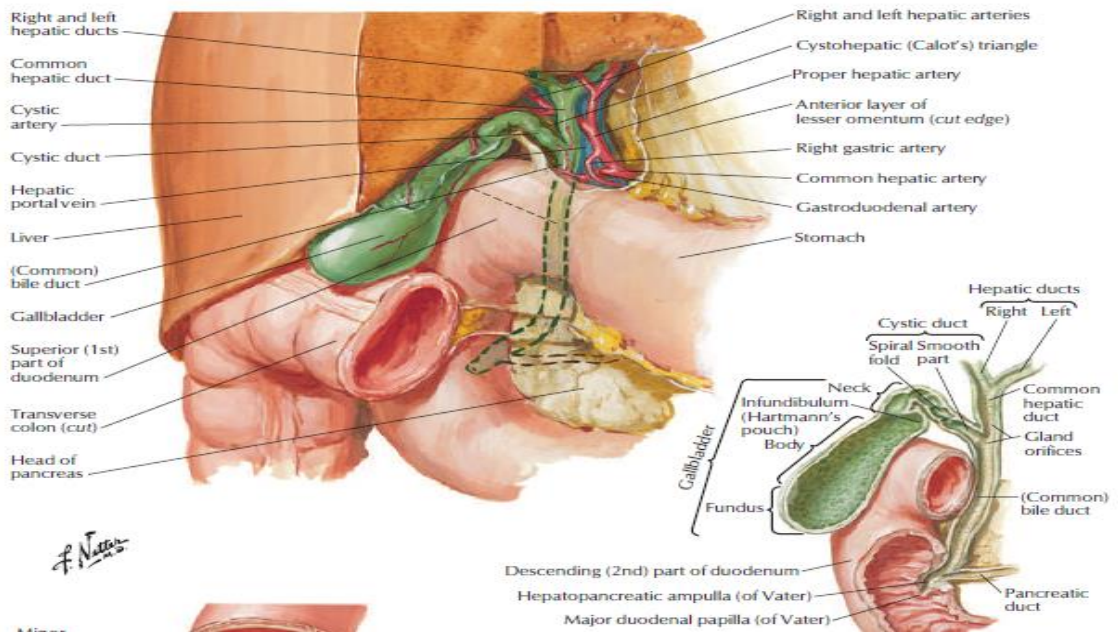
Pankreasın kanlanmasında Çölyak, splenik ve superior mezenterik arterler görev alırken, baş kısmında venöz drenaj kaynağı portal ven olan süperior mezenterik vene, gövde ve boyunda ise splenikvene olur. Lenfatik sistem, parankim içinde bulunan interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları ile önce pankreas yüzeyine, daha sonra bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır (10).



Şekil 2.1: Pankreasın Anatomik Yerleşimi

Pankreas, karmaşık bir parasempatik, sempatik ve duyuşal innervasyon ağına sahiptir. Aynı zamanda intrinsik bir sinir pleksusu da vardır. Sempatik ve parasempatik lifler pankreasın asiner hücrelerine dağılır. Parasempatik lifler posterior vagal gövdeden kaynaklanır ve sekretomotordur, ancak pankreastan salgılanan salgılara ağırlıklı olarak, mideden gelen asidik bileşikler tarafından düzenlenen duodenumun epitel hücreleri ve proksimal bağırsak mukozası tarafından üretilen hormonlar olan kolesistokinin ve sekretin aracılık eder. Sempatik innervasyon, T6-T10 torasik splanknik sinirler ve çölyak pleksus yoluyla sağlanır (11).

Wirsung kanalı ana pankreas kanalı olup pankreas drenajını Santorini kanalı ile birlikte dorsal ve ventral olarak yapılıır. Majör papilla olan ampulla Vateriye Wirsung kanalı, minör papillaya ise Santorini kanalı açılır. Pankreasın en sık görülen gelişimsel anomalisi pankreas divisumdur(12).



Şekil 2.2: Pankreasın Duktal Sistemi

2.1.2. Pankreasın fizyolojisi

Pankreas bezi endokrin ve ekzokrin fonksiyona sahip önemli bir sindirim bezidir. Ekzokrin pankreas ince barsağına sindirim enzimlerini salgılamak üzere dolaşıma pek çok hormonu sekrete eder. Pankreasın büyük bir kısmı (yaklaşık %80'i) ekzokrin pankreas dokusundan oluşur. Ve pankreatik asinüslerden (uçları lümeneye doğru yönlendirilmiş piramidal asiner hücreler) yapılmıştır. Bunlar apikal bölgede yoğun zimojen granülleri içerirken, bazal bölge

çekirdeği ve endoplazmik retikulumu (sindirim enzimlerinin sentezlenmesine yardımcı olan) içerir. Bu enzimler, golgi kompleksi adı verilen salgı keseciklerinde depolanır. Asiner hücrelerin bazolateral zarı, sindirim enzimlerinin ekzositozunu düzenleyen sekretin, kolesistokinin ve asetilkolin dahil olmak üzere nörotransmitterler için çeşitli reseptörler içerir (13).

Pankreas ayrıca endokrin hücreleri içeren langerhans adacıklarını da içerir. Ekzokrin pankreas tarafından salgılanan ekzokrin enzimlerin aksine, endokrin enzimler pankreatik kan akışı içinde karmaşık bir kılcak ağ yoluyla kan dolaşımına girerler (1).

4 tip endokrin hücre vardır: A hücreleri glukagon üretir, B hücreleri insülin üretir, D hücreleri somatostatin üretir ve F hücreleri pankreatik polipeptit üretir (1). Stellet hücreler, pankreas içindeki epitel yapılarının doğrudan oluşumudur. Kronik pankreatit gibi durumlarda, bu hücreler inflamasyonu ve fibrozu teşvik eder (1).

2.2 Akut Pankreatit

2.2.1. Akut pankreatit tanımı ve insidansı

AP, pankreasın akut inflamatuvar bir sürecidir. AP akut başlangıçlı, şiddetli, genellikle sırta doğru yayılan epigastrik ağrı varlığı ile birlikte kanda pankreatik enzim konsantrasyonlarının (serum lipaz ve amilaz) normalin üst sınırının üç katına veya daha fazlasına yükselmesi ve görüntüleme AP'nin karakteristik bulgularının (kontrastlı bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MRI] veya transabdominal ultrasonografi) saptanması ile tanı konur. Bu 3 kriterden ikisinin varlığı AP için tanı koydurucudur (14).

En hafif formdan şiddetli forma kadar ilerleyebilen AP, 1993 yılı Atlanta sınıflamasına göre akut ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Atlanta sınıflaması 2013 yılında modifiye edilerek AP şu şekilde sınıflandırılmıştır;

Modifiye Atlanta sınıflama sistemine göre AP tipleri;

- ❖ Doku nekrozu olmadan, pankreas parankim ve pankreas çevresi dokuların akut inflamasyonu ile seyreden interstisyel ödematöz pankreatit.
- ❖ Pankreas parankimi ve/veya peripankreatik nekroz ile seyreden nekrotizan pankreatit.

Modifiye Atlanta sınıflama sistemine göre AP şiddetine göre sınıflama;

- ✓ Lokal ya da sistemik komplikasyonlar olmadan ve organ yetmezliği olmadan seyreden hafif AP.
- ✓ Geçici organ yetmezliği(48 saatten kısa sürede düzelen)ya da lokal ya da sistemik komplikasyonlar ile seyreden orta şiddetli AP.
- ✓ Kalıcı organ yetmezliği (48 saatten uzun süren) ile karakterize şiddetli AP.

AP şiddetini sınıflamakta kullanılan başka skorlama sistemleri mevcuttur. Örneğin Ranson skoru ve The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) skorları da AP şiddetinin sınıflanmasında kullanılabilir. APACHE-II skorununun 8 ya da daha yüksek ya da Ranson skorunun 3 ya da daha fazla olması da şiddetli AP göstergesi olarak kabul edilmiştir (15).

A.B.D.'de bildirilen yıllık AP insidansı, 100.000 nüfusta 4.9 ila 35 arasında değişmektedir (3). AP insidansı, artan obezite ve safra taşı oranları nedeniyle dünya çapında artmaktadır (16). Sigara içmek safra taşıyla ilişkili olmayan pankreatit riskini belirsiz mekanizmalarla artırabilir ve pankreasta alkolün neden olduğu hasarı güçlendirebilir.

AP'de mortalite genellikle ilk iki haftalık dönemde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliğine bağlıyken, iki haftadan sonra genellikle sepsis ve komplikasyonlarına bağlı olduğu bildirilmiştir. AP çalışmalarının sistematik bir incelemesinde, genel mortalite yaklaşık yüzde 5, interstisyel ve nekrotizan pankreatit hastalarında sırasıyla yüzde 3 ve yüzde 17 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, nekrotizan pankreatitte ölüm oranları uzmanlık merkezlerinde daha düşük olabileceği bildirilmiştir (17–19).

2.2.2. Akut pankreatit patogenezi ve patofizyolojisi

AP patogenezi ana tetikleyici olay, tripsinojen enziminin kanal lümeni yerine asiner hücre içinde tripsine erken aktivasyonudur. Başlıca neden, duktal bölgede basınç artışı (kanal tıkanıklığı vb durumlara bağlı) ve kalsiyum homeostazı ve pH ile ilgili problemlerdir. Pankreatite neden olan birçok toksin, elastaz ve fosfolipazlar gibi enzimleri

aktive ederek, tripsinojenin tripsin'e erken aktivasyonunu uyarabilen intra-asiner kalsiyum konsantrasyonlarını arttırır.

Bu zimojenlerin erken aktivasyonu, geniş doku hasarına ve Hasarla İlişkili Moleküler Modellerin (DAMP'lar) salınmasına neden olur. DAMP'ların bu salınımı, nötrofillerin toplanması ve enflamatuar kaskadın başlatılmasına neden olur. Bu enflamatuar kaskad daha sonra AP'nin sistemik belirtilerine yol açar. Sonuç olarak, AP ortamında morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak çoklu organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) yol açan mikrovasküler tromboz ile kapiller geçirgenlik ve endotel hasarıdır. Bazı bireylerde pankreatit gelişimine genetik yatkınlık olduğu, bu hastalarda kronik pankreatite ilerleyebilen tekrarlayan AP ataklarının gelişebildiği düşünülmektedir. AP gelişimi ile ilişkili genler, tripsinojenin tripsin'e aktive edilmesinde rol oynar. Tekrarlayan pankreatitte rol oynadığı düşünülen birçok gen bildirilmiştir. Kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici(CTFR) geni, katyonik tripsinojen geni(PRSS1) fonksiyon kazanımı mutasyonları, tripsin indirgeyici enzim (CTCR) kimotripsin C ve (SPINK1) pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü bu genler arasındadır (20).

2.2.2.1. Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu

Farklı AP modellerindeki en erken olaylardan biri, sentez devam ederken pankreas enzimlerinin salgılanmasının bloke edilmesidir. AP indüksiyonu için temel gereksinimin, sonuçta bezde otodijestif bir hasara yol açan bu proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu olduğu giderek daha açık hale gelmektedir (21).

- ✓ Katepsin B gibi lizozomal enzimlerin ve tripsinojen dahil sindirim enzimlerinin kollokalizasyonu, asiner hücre içindeki kararsız vakuollerde meydana gelir. Erken pankreatitte, katepsin B, tripsinojen aktivasyon peptidini asiner vakuoller içindeki tripsinojenden ayırarak, tripsinin pankreatik aktivasyonuna yol açar.
- ✓ Vakuoller daha sonra aktif tripsin salarak yırtılır.
- ✓ Pankreasın normal savunma mekanizmaları, salınan büyük miktarlardaki tripsin tarafından ezilir. Ek olarak, tripsinin pankreatik salınımı, daha fazla tripsin ve fosfolipaz, kimotripsin ve elastaz gibi diğer pankreatik enzimlerin aktivasyonuna yol açar. Tripsin ayrıca kompleman, kallikrein-kinin, pıhtılaşma ve fibrinoliz gibi diğer enzim basamaklarını da aktive eder.

- ✓ Aktif pankreatik enzimlerin intrapankreatik salınımı, pankreatik otosindirime yol açarak hücrelere zarar veren ve daha aktif enzimler salan aktif enzimlerin kısır döngüsünü oluşturur. Yıkım bez boyunca ve peripankreatik dokuya yayılır (22).

2.2.2.2. Mikrodolaşım hasarı

Pankreatik enzimlerin salınması, vasküler endotele ve interstisyuma olduğu kadar asiner hücrelere de zarar verir. AP'nin deneysel modellerinde erken dönemde vazokonstriksiyon, kapiller staz, azalmış oksijen saturasyonu ve progresif iskemi gibi mikrodolaşım değişiklikleri meydana gelir. Bu değişiklikler vasküler geçirgenliğin artmasına ve bezin şişmesine (ödemli veya interstisyel pankreatit) yol açar. Vasküler yaralanma, lokal mikrodolaşım yetmezliğine ve pankreas hasarının artmasına neden olabilir (23–25).

2.2.2.3. Lökosit kemoatraksiyonu, sitokinlerin salınması ve oksidatif stres

Granülosit ve makrofaj aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü, interlökinler 1, 6 ve 8), araşidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör ve lökotrienler), proteolitik ve lipolitik enzimlerin ve aşırı tepki veren reaktif oksijen metabolitlerinin salınmasına neden olur. Bu maddeler aynı zamanda vasküler geçirgenliği artırarak, tromboz ve kanamayı indükleyerek pankreatik nekroza yol açabilmektedir. Aktive edilmiş pankreatik enzimler, mikrodolaşım bozukluğu ve enflamatuvar mediatörlerin salınması, pankreas hasarının ve nekrozun hızla kötüleşmesine yol açar. Bu etkileşim, bu faktörlerin pankreas hasarına neden olan bireysel rollerini tahmin etmeyi zorlaştırır. Ek olarak, pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 80'inde nekrotizan pankreatit yerine sadece interstisyel pankreatit gelişir. Pankreas hasarını sınırlayan faktörler tam olarak anlaşılammıştır. Isı şoku proteini, anjiyotensin II, P maddesi ve siklooksijenaz 2 deneysel pankreatitte yakın zamanda tanımlanan diğer aday patogenetik faktörlerdir, ısı şoku proteinleri tek koruyucu faktördür (26).

2.2.2.4. Bakteriyel translokasyon

Normal insan bağırsağı, immünolojik, bakteriyolojik ve morfolojik bileşenlerden oluşan karmaşık bir bariyer yoluyla bakterilerin sistemik dolaşıma translokasyonunu önler. AP seyri sırasında, bağırsak bariyeri tehlikeye girerek bakterilerin translokasyonuna yol açar, bu da lokal ve sistemik enfeksiyonla sonuçlanabilir (27). Bağırsak bariyerindeki bozulmanın, hipovolemiye bağlı iskeminin ve pankreatite bağlı bağırsak arteriyovenöz şantının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (28).

2.2.2.5.Nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivasyonu

Çalışmalar, tripsinojenin erken aktivasyonunun yalnızca asiner hasara katkıda bulunduğunu göstermektedir. Daha belirgin pankreatik ve ekstra-pankreatik (sistemik) inflamatuvar yanıt NFκB tarafından yönlendirilir (29).

2.2.3. Akut pankreatit etiyolojisi

AP'nin en yaygın nedenleri arasında safra taşları, alkol kullanımı ve hipertrigliseridemi bulunur. AP'nin her bir etiyolojisinin görülme oranı, coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik özelliklere göre değişir. Tablo 2.1'de AP etiyolojisi özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Akut pankreatit etiyolojisi

Mekanik	Safra taşları, safra çamuru, askariasis, periampullerdivertikül, pankreatik veya periampuller kanser, ampuller stenoz, duodenalstriktür veya tıkanıklık
Toksik	Etanol, metanol, organofosfat zehirlenmesi, akrep zehri
İlaçlar	Didanozin, pentamidin, metronidazol, stiboglukonat, tetrasiklin, furosemid, tiazidler, 5-ASA, L-asparaginaz, azathioprin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, kalsiyum, östrojen
Enfeksiyon	Virüsler: Kabakulak, CMV, EBV, HBV, HIV, HSV, Coxakie Bakteriler: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella Mantarlar: Aspergillus Parazitler, Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris
Travma	Künt veya delici batın yaralanmaları, iyatrojenik (cerrahi, Endoskopik retrogradkolanjiopankreatografi (ERCP))
Konjenital	Pankreas divisum
Damarsal	İskemi, ateroemboli, vaskulit (Poliarteritisnodoza PAN, Sistemik lupuseritrematozus (SLE))
Genetik	Kistikfibrozistransmembran düzenleyici (CFTR) ve diğer mutasyonlar
Metabolik	Hiperlipidemi (Tip 1, 2, 5), hiperkalsemi
Diğer	Gebelik, böbrek nakli, alfa-1 antitripsin eksikliği

2.2.3.1.Safra taşları

AP'nin en yaygın nedenlerinden biridir. Vakaların %40-70'ni oluşturur. Ancak safra taşı olan hastaların yalnızca %3-7sinde AP gelişir (30,31).Safra taşları ile ilişkili AP'nin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda iki farklı mekanizma öne sürülmüştür:

- safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici olarak tıkanmasına bağlı olarak safranin pankreatik kanala geri akışı
- Taşlara sekonder ampulla tıkanıklığı veya taşın geçişinden kaynaklanan ödem

2.2.3.2.Alkol

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki AP'nin %25-35 nedeni alkoldür (32).Alkol, asinüslerin kolesistokinine aşırı duyarlılaşmasından sorumlu olduğu düşünülen sindirim ve lizozomal enzimlerin sentezini pankreatik asiner hücreler tarafından artırarak etki edebilir (33,34).Kronik alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda da %10 oranında AP gelişir.Ancak AP'ye neden olan mekanizma net bilinmemektedir. Başlangıçta alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve klinik olarak AP ile başvuran alkol kullanım bozukluğu olan hastaların altta yatan kronik hastalığa sahip olduğu düşünülmüştür (35).

Alkole bağlı pankreatitin alkolün neden erken dönemde değil de uzun yıllar alkol kullanan kişilerde geliştiği net açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, çeşitli mekanizmalar önerilmiştir:

- ✓ Kolesistokinine salgı artışına bağlı pankreatikekzokrin salgısının aşırı uyarılması,
- ✓ Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi metabolitlerin direk toksik etkisi,
- ✓ Coxakie B3 virusünün neden olduğu viralpankreatit duyarlılığını arttırması,
- ✓ Metabolitleri veya oluşturduğu oksidatif stres ile stellat hücre aktifleşmesine sebep olarak kollajen sentezini arttırması (36).

2.2.3.3.Hipertrigliseridemi

AP vakalarının %1-14'ü hipertrigliseridemiye bağlıdır (37,38).AP genellikle serum trigliserit konsantrasyonu 1000 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerinde olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda tekrarlayan AP atakları görülebilmektedir.

Trigliseritler tek başına toksik etken değildir. AP sırasında lipotoksisitenin nedeni trigliseritlerin pankreatik lipazlar tarafından toksik yağ asitlerine (FA) parçalanmasıdır. Pankreasın lipaz etkisi ile trigliseritlerin toksik yağ asitlerine parçalanması, pankreas dokusuna zarar verir (39,40).

2.2.3.4. Post-endoskopik retrogradkolanjiyopankreatografi (ERCP) akut pankreatit

AP, tanısal ERCP uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 3'ünde, terapötik ERCP uygulanan hastaların yüzde 5'inde ve Oddi sfinkteri manometrik çalışmalarından geçen hastaların

yaklaşık yüzde 25'inde görülür (41).ERCP sonrası pankreatit gelişimi işleme bağlı periampuller inflamasyona bağlı ana pankreatik kanal içinde artan basınç ile ilişkilidir (42).

ERCP sonrası pankreatit için risk faktörleri(43)

ERCP işlemi ile ilişkili risk faktörleri:

- Safra kanalının zor kanülasyonu
- Ana pankreas kanalına tekrarlanan kılavuz tel kanülasyonu
- Ana pankreatik kanala çok sayıda kontrast madde veya başka bir sıvı enjeksiyonu
- Bozulmamış biliyersfinkterin balon dilatasyonu
- Pankreas sfinkterotomisi
- Endoskopik snarepapillektomi
- Ön kesi yapılması

Hasta ile ilişkili risk faktörleri(44)

- Genç hasta yaşı (<55 yaş)
- Kadın cinsiyet
- ERCP veya başka bir etiyolojiye bağlı pankreatit öyküsü
- Oddi sfinkter disfonksiyonu

2.2.3.5.Herediter nedenler

Özellikle genç hastalarda(35 yaş altı) nedeni bilinmeyen AP vakalarında öncelikle genetik nedenler akla gelmelidir.

Katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1 genindeki işlev kazanımı mutasyonları, CTFR genindeki mutasyonlar, SPINK1'deki düşük penetrasyon mutasyonları, CTRC'deki mutasyonlar AP'ye neden olabilir (45).

2.2.3.6. İlaçlar ve toksinler

Çalışmalarda insidansı %2-4,8 olarak saptanmıştır (46,47).İlaçların kendileri ya da metabolitlerinin direkt toksik etkileri, çeşitli immunolojik mekanizmalar, ya da ilaç ilişkili iskemi ve tromboz yoluyla AP gelişmesine neden olabilmektedirler. Literatürde AP ile ilişkilendirilen birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında aminosalisilatlar, sülfonamidler, diüretikler, sülfonamidler, valproikasit, pentamidin, tetrasiklin, çeşitli diüretikler, azotiopürin, 6-merkaptopürin ve östrojen preparatları sayılabilir (48,49).Diyabet tedavisinde kullanılan

biguanidler ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analoglarının da AP gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. Bunlardan eksenatidinin bazı çalışmalarda pankreatit riskinde 6 kat artışa sebep olduğu gösterilmiştir (50). Organofosfor insektisidler, pankreasın ekzokrin sekresyonunda aşırı stimülasyona neden olarak pankreatite neden olabilirler.

2.2.3.7. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi nedeni ile AP gelişme insidansı düşüktür. Pankreasta kalsiyum birikimine sekonder asiner hücrelerde tripsin aktivasyonu ile geliştiği düşünülmüştür (51,52). Kronik hiperkalsemili olan hastalarda AP gelişme riski düşük olması nedeni ile serumda akut kalsiyum artışının pankreatit gelişiminde rol oynayacağı da düşünülmektedir (53).

2.2.3.8. Enfeksiyöz nedenler

Çeşitli enfeksiyonlar nadir de olsa AP'ye neden olabilmektedirler. Tablo 2.2 de enfeksiyöz nedenler özetlenmiştir.

Tablo 2.2: Enfeksiyöz nedenler

Virüsler	Kabakulak, koksaki virüsü, hepatit B, sitomegalovirüs, varicella-zoster, herpessimpleks, insan immün yetmezlik virüsü (HIV)
Bakteriler	<i>Mikoplazma, Lejyonella, Leptospira, Salmonella</i>
Mantarlar	<i>Aspergillus</i>
Parazitler	<i>Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris</i>

Enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişen AP'lerin yaklaşık yüzde 70'inde enfeksiyöz ajanın neden olduğu karakteristik hastalık bulguları da klinik tabloya eşlik eder. Enfeksiyöz nedenler oldukça nadir görüldüğü için idiyopatik AP'lerde enfeksiyöz etiyolojilerin rutin olarak araştırılması önerilmemektedir (54).

2.2.3.9. İskemik nedenler

Böbrek gibi pankreas da iskemik nekroza karşı oldukça savunmasızdır. Pankreatik hasarın bu formu, yalnızca minimal inflamasyon belirtileri veya semptomları ile uzun süreli hiperamilazemi olarak kendini gösterebilir veya şiddetli pankreatite, ardından apselere ve ölüme neden olabilir (55). Sistemik lupus eritematozus, Poliarteritis nodosa, aterosklerotik hastalıklar, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok gibi çeşitli hastalıklar iskemik pankreatit gelişimine neden olabilirler (55).

2.2.3.10. Safra çamuru ve mikrolitiazis

AP'li hastaların yüzde 20 ila 40'ında safra çamuru bulunur. Başka bir etiyoloji yokluğunda, karaciğer testlerinde geçici bir yükselme olan AP'li hastalarda neden olarak safra çamurundan şüphelenilmelidir (56).

2.2.3.11. Biliyer obstrüksiyon

Biliyer askariyaz, periampüller divertikül ve pankreatik ve periampüller tümörler biliyer darlığa neden olarak AP gelişiminde rol oynayabilirler (57–59).

2.2.3.12. İdiyopatik nedenler

AP'li hastaların yüzde 25 ila 30'unda öykü, laboratuvar testleri ve görüntüleme tetkikleri ile belirgin bir etiyoloji saptanamamıştır (60).

2.2.4. Klinik bulgular

Hastalar genellikle akut başlayan özellikle epigastrik bölgeden sırta yayılan şiddetli karın ağrısı şikayeti ile başvururlar. Ağrı fiziksel hareket yaparken şiddetlenirken, öne doğru eğilmekle azalabilir. Ağrıya ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, sarılık gibi şikayetler eşlik edebilir (61). Hastalarda inflamasyona sekonder ileus nedeniyle abdominal distansiyon ve hipoaktif barsak sesleri olabilir. Bazı hastalarda koledokolitiazis veya pankreas başının ödemine bağlı biliyer obstrüksiyon gelişir ve buna bağlı sklera ve ciltte sarılık ortaya çıkabilir. Şiddetli pankreatiti olan hastalarda ateş, takipne, hipoksemi ve hipotansiyon olabilir.

AP'li hastaların %3'ünde, göbek çevresinde (Cullen işareti) veya lomber bölgede (GreyTurner işareti) ekimotik renk değişikliği gözlenebilir (62). Bu bulgular, spesifik olmamakla birlikte, pankreas nekrozu ortamında retroperitoneal kanamanın varlığını düşündürmektedir (63). Nadir vakalarda hastalarda deri altı nodüler yağ nekrozu veya pannikülit olabilir. Bu lezyonlar, sıklıkla distal ekstremitelerde ortaya çıkan, ancak başka yerlerde de ortaya çıkabilen hassas kırmızı nodüllerdir. PPP sendromu (pankreatit, pannikülit, poliartrit) olarak adlandırılan ilişkili poliartrit (bilek ve ayak bilekleri) de olabilir (64,65).

Hastalarda altta yatan etiyolojiyi düşündüren bulgular da olabilir. Örnek olarak, alkolik pankreatitli hastalarda hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomalar ve kabakulak hastalarında parotis şişliği bulunabilir (66).

2.2.5. Laboratuvar bulguları

AP'nin erken dönemlerinde sindirim enzimlerinin sekresyonu bozulmasına rağmen sentez devam eder. Sonuçta sindirim enzimleri asiner hücrelerden interstisyel boşluğa sızar ve ardından sistemik dolaşıma salınırlar (21). AP'nin başlangıcından 6 ila 12 saat içinde serum amilazı yükselir. Amilazın yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Komplike olmayan ataklarda serum amilaz düzeyi 3-5günde normal düzeyine gelir. AP tanısı için serum amilaz düzeyi %67-83'lük bir duyarlılığa ve %85-98'lik bir özgüllüğe sahiptir (10). Bununla birlikte, pankreas parankiminden amilaz üretiminin azalması nedeniyle alkolik pankreatitli hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde ve serum trigliserit yüksekliğinin amilaz ölçümlerini etkilemesi nedeniyle bu hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde serum amilazında normalin üst sınırının üç katından daha fazla yükselmeler görülmeyebilir. Amilazın yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, pankreatit başlangıcından 24 saat sonra başvuran hastalarda AP tanısı atlanabilir (37). AP tanısında serum lipaz düzeyinin duyarlılığı daha yüksek olup yapılan çalışmalarda %82-100 aralığında bildirilmiştir(10). Serum lipaz düzeyi şikayetlerin başlamasından sonra 4-8 saat içerisinde yükselir, 24 saatte zirve yapar ve 8-14 günde normal düzeye döner (67). Özet olarak AP hastalarında serum lipaz düzeyi amilaza kıyasla daha erken yükselir ve serumda daha uzun süre yüksek kalır bu nedenle özellikle ağrının başlamasından 24 saat ya da daha uzun süre sonra kliniğe başvuran hastalarda tanı koyulması açısından daha yararlıdır (68). Alkole bağlı AP'li hastalarda da serum lipazı amilaza göre daha duyarlıdır.

Tripsinojenden ayrılarak aktif tripsin üreten beş amino asitli bir peptit olan Tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), AP'de yükselir. Tripsin aktivasyonu muhtemelen AP patogenezinde erken bir olay olduğundan, TAP erken AP'nin saptanmasında ve AP'nin ciddiyetinin bir göstergesi olarak faydalı olabilir (69-72). Sistemik dolaşıma sızan ve serumda yükselen diğer pankreatik sindirim enzimleri arasında tripsin, fosfolipaz, karboksipeptidaz, karboksilester lipaz, kolipaz ve pankreatik izoamilaz bulunur ancak çoğu laboratuvarında bu enzimlerin ölçümü rutin olarak yapılmamaktadır.

AP'de granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, birçok sitokinlerin ve enflamatuar mediatörlerin salınmasına neden olur. Bu sitokin ve mediatörler arasında C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktörü (TNF) ve PMN elastazı sayılabilir. Serum CRP düzeyleri pankreatitin şiddetiyle de ilişkilidir ve 48. saatte 150 mg/L'nin üzerinde bir CRP düzeyinin şiddetli pankreatit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73).

AP'ye başka laboratuvar bulguları da eşlik edebilir. Bu hastalarda akut böbrek hasarı (AKI) ortaya çıkabilir ve buna bağlı olarak serum kreatinin düzeyi yükselebilir. İlk 48 saat içinde yüksek serum kreatininin pankreas nekrozu gelişimini öngörebileceği bildirilmiştir. 129 hastadan oluşan bir çalışmada, ilk 48 saat içinde 1.8 mg/dL'den daha yüksek serum kreatinin yükselmelerinin pankreatik nekroz gelişimi için yüzde 93'lük bir pozitif prediktif değere sahiptir olduğu saptanmıştır (74). Pankreatitli hastalarda lökositoz ve intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvazasyonu nedeniyle hemokonsantrasyondan kaynaklanan hematokrit yükselebilir. Yüksek kan üre nitrojeni (BUN), hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi metabolik anormallikler de meydana gelebilir (75).

2.2.6. Akut pankreatitin görüntüleme yöntemleri ve radyolojik bulgular

AP tanı ve yönetiminde birçok görüntüleme yöntemi kullanılır. Bu görüntüleme yöntemleri arasında abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ERCP, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) yer alır. AP tanı ve yönetiminde akciğer ya da karın grafileri gibi basit görüntülemelerden de yararlanılabilir.

USG, AP düşünülen hastada kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeni ile ilk tercih edilen görüntüleme yöntemlerindedir bu nedenle AP'den şüphelenilen ya da AP tanısı konulan hastalarda öncelikle abdomen USG yapılması uygundur. Ancak AP'li hastaların yaklaşık yüzde 25 ila 35'inde ortaya çıkan ileus ve buna bağlı bağırsak gazı, pankreas veya safra kanalının değerlendirilmesini güçleştirdiğinden her hastada optimal değerlendirme yapılamayabilir. Akut ödematöz pankreatitli hastalarda, abdominal USG'de pankreas diffüz olarak büyümüş ve hipoekoik görünür. Abdomen USG ile safra kesesi ve safra yolları da görüntülenerek biliyer nedenler araştırılabilir (76).

Hafif şiddette AP'lerde çoğu zaman direkt grafilerde patoloji saptanmaz. Bazı hastalarda pankreasa komşu ince barsak anslarındaki lokal ileusa bağlı 'sentinel loop' belirtisi, transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı transvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Kolonikcut-off belirtisi) ve pankreas lojunda kalsifikasyonlar batın grafisinde görülebilir. AP'li hastaların yaklaşık üçte birinde akciğer filminde hemidiyaframın yükselmesi, plevral efüzyonlar, bazal atelettazi, pulmoner infiltratlar veya akut respiratuvar distress sendromu gibi anormallikler saptanabilir (77).

BT AP'li hastalarda pankreas parankimi ve olası komplikasyonların değerlendirilmesi açısından detaylı görüntüleme yapılmasını mümkün kılar. İntravenöz kontrastlı trifazik teknikle yapılması uygundur. Erken dönemde çekilen BT'lerde radyolojik bulgular oturmadığı için pankreas nekrozu görüntülenemeyebilir bu nedenle özellikle şiddetli, nekrotizan pankreatitten şüphelenilen vakalarda karın ağrısının başlamasından 72 saat ve sonrasında çekilmesi önerilir. Bu hastalarda BT, pankreas nekrozunu ve lokal komplikasyonların varlığını ve derecesini güvenilir bir şekilde saptayarak hastalığın şiddetinin tahmin edilmesine yardımcı olur. Kontrastlı abdominal BT'lerde bazen koledok taşları da görüntülenebilir. Pankreas kanseri olan hastalarda pankreas kitlesi görülebilir ve intraduktal papiller müsinöz neoplazisi veya kistik neoplazmi olan hastalarda pankreatik kanalın yaygın dilatasyonu veya kistik lezyon görülebilir (78).

MRG, eş zamanlı pankreas parankimi ve kanalını değerlendirmede kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. MRG, kontrastlı abdomen BT taramasına kıyasla erken AP tanısında daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve pankreatik ve safra kanallarını ve AP'nin komplikasyonlarını daha iyi karakterize edebilir. Kullanılan kontrast maddenin daha az nefrotoksik olması, radyasyon riski olmaması, pankreatik kanalın ve etiolojide yer alan safra kanalı patolojilerini göstermesi BT'ye olan üstünlükleridir. Ancak MRG görüntülemeleri BT'ye göre daha uzun sürmekte ve kritik hastalarda görüntüleme daha zor olmaktadır (78–80).

ERCP pankreatikobiliyer sistemin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Çeşitli biliyer patolojilerin hem tanısında hem tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılır (25). Ancak MRCP sık kullanılmaya başlamasıyla birlikte invaziv ve potansiyel komplikasyon riski olan ERCP'nin tanısal kullanımı azalmıştır. ERCP ile biliyer pankreatitli olgularda sfinkterotomi ile birlikte taş ekstraksiyonu yapılması uygun bir tedavi yaklaşımıdır (81). Biliyer pankreatiti olan ve medikal tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda ilk 24 saatte erken ERCP yapılmasının hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir.

2.2.7. Akut pankreatit sınıflandırılması ve skorum sistemleri

Çoğu hastada hafif şiddette seyretse de AP'li hastaların yaklaşık yüzde 15- 25'inde orta (MSAP) veya şiddetli (SAP) AP gelişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik araştırmada 1988 ile 2003 yılları arasında AP'den ölüm oranlarının yüzde 12'den yüzde 2'ye düştüğü bildirilmiştir (82). Bununla birlikte, ciddi hastalığı olan hasta alt gruplarında ölüm oranları çok daha yüksek seyretmektedir. AP'li hastalarda hastalık

şiddetinin belirlenmesi morbidite ve mortalite riski yüksek olan hastaların öngörülmesini sağlayarak bu hastaların takip ve tedavisinde yol haritasının belirlenmesine ve yoğun bakım ünitelerinde mi yoksa yataklı servislerde mi takip edilecekleri kararının verilmesine yardımcı olur. Ranson kriterleri, Atlanta sınıflaması, APACHE II, Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru, BISAP ve HAPS skorları AP hastalarında en yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleridir.

2.2.7.1.Revize atlanta sınıflandırması

Atlanta sınıflaması ilk olarak 1972 yılında öne sürülmüş ve 2012 yılında revize edilmiştir. AP hastalarında hastalık şiddetinin sınıflamasında en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemidir. Atlanta sınıflaması AP'leri şiddete göre hafif, orta ve şiddetli olarak kategorize eder (Tablo 3) ve AP'de gelişebilen çeşitli sıvı kolleksiyonlarının da sınıflandırır (Tablo 2.3).Yeni revize edilmiş atlanta kriterleri AP'nin bulgularını morfolojik kriterlere dayandırarak sınıflandırmaktadır (83).

Tablo 2.3: Revize Atlanta Sınıflaması

Hafif şiddetli akut pankreatit (MAP)	1.Organ yetmezliği yok 2.Lokal veya sistemik komplikasyon yok
Orta şiddetli akut pankreatit(MSAP)	1.48 saatten kısa süreli organ yetmezliği 2.Devamlı organ yetmezliği gelişmeksizin sistemik veya lokal komplikasyonlar
Şiddetli akut pankreatit (48 saatten uzun süren organ yetmezliği)(SAP)	1.Tek organ yetmezliği 2.Çoklu organ yetmezliği

Atlanta evrelemesinde organ yetmezliğini tanımlamada Marshall skorlama sistemi kullanılmıştır (Tablo 2.4). Bu skorlamada solunum sistemi, kardiyovasküler istem ve renal sistem olmak üzere üç sistemden biri için iki veya daha fazla puan alması organ yetmezliği olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2.4: Modifiye Marshall Skorlama Sistemi

Organ sistemleri	SKOR				
	0	1	2	3	4
Respiratuar(PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤.101
Renal(serum kre mg/dl)	<1,4	1,4-1,8	1,8-3,2	3,2-4,5	>4,5
Kardiyovasküler(sistolik kan basıncı,mmHg)	>90	<90	<90	<90	<90
		Sıvı replasmanına cevap var	Sıvı replasmanına cevap yok	Ph<7,3	Ph<7,2

PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı. FiO₂: fraksiyone oksijen konsantrasyonu

Bugüne kadar AP'nin şiddetini değerlendirme de birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ancak hiçbiri akut pankreası şiddetini değerlendirmede yüksek doğruluğa sahip değildir (84).

Yukarıda da belirtildiği gibi revize Atlanta sınıflamasındaki yeniliklerden biri de AP sürecinde ortaya çıkan koleksiyonların sınıflandırılmasıdır. Bu yeni sınıflamada “akut psödokist” ve “pankreatik abse” gibi tabirler artık kullanılmamaktadır. Koleksiyonların tanımında akut atağın başlangıcından sonraki süreç de önemli hale gelmiştir.

Tablo 2.5: Sıvı koleksiyonu tipine göre Revize Atlanta Sınıflaması

Akut pankreatik sıvı koleksiyonu	Ödematöz	Başlangıçtan itibaren 4 hafta içerisinde görülen peripankreatik sıvı alanları nekroz ile ilişkisiz
Pankreatik psödokist	Ödematöz	Genellikle 4. haftadan daha sonra peripankreatik sıvı alanları nekroz ile ilişkisiz
Akut nekrotik koleksiyon	Nekrotizan	Genellikle İlk 4 haftadapankreatik nekroz
Duvarlı nekroz	Nekrotizan	Genellikle 4. haftadan sonra sebat eden nekroz

2.2.7.2.Ranson kriterleri

Ranson kriterleri AP'de hastalık şiddetini öngörmeye kullanılan en eski skorlama sistemlerinden biridir. Ranson kriterleri 11 parametreden oluşmaktadır. Faktörlerin beşi kabul sırasında, altısı sonraki 48 saat içinde değerlendirilir (84). Hastaneye başvuru anı ve başvuru sonrası 48.saat olmak üzere iki kısımda incelenir. İlk başvuruda 5 kriter ve 48.saatte 6 kriter olmak üzere toplam 11 kriter incelenerek puanlama yapılır. Biliyer ve biliyer olmayan pankreatite göre sınıflama yapılır. Tablo 6'da Ranson kriterleri görülmektedir. Ranson skoru arttıkça mortalitenin de arttığı gösterilmiştir. AP hastalarında mortalitenin skor 3'ün altında olduğunda % 0-3, skor 3 veya 3'ün üzerinde olduğunda %11-15 ve skor 6 veya üzerinde olduğunda ise %40'a ulaştığı bildirilmiştir (85). Ranson kriterleri halen kullanılmaya devam edilse de 110 çalışmanın meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada Ranson skorunun AP ciddiyetini değerlendirmede çok kuvvetli bir gösterge olmadığı bildirilmiştir (86). Ranson kriterleri Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6: Ranson kriterleri

Biliyer pankreatit	Non-biliyer pankreatit
Başvuruda:	Başvuruda:
<ul style="list-style-type: none">✓ Yaş>70✓ Wbc>18.000/mm³✓ Glukoz>220mg/dl✓ Serum LDH>400IU/L✓ Serum AST>250IU/L	<ul style="list-style-type: none">✓ Yaş>55✓ Wbc>16.000/mm³✓ Glukoz>200mg/dl✓ Serum LDH>350 IU/L✓ Serum AST>250IU/L
48.Saatte:	48.Saatte:
<ul style="list-style-type: none">✓ Htc düşüşü>%10✓ BUN artışı>2mg/dl✓ Serum kalsiyumu<8mg/dl✓ Baz açığı>5mEq/L✓ Sıvı sekestrasyonu>4L	<ul style="list-style-type: none">✓ Htc düşüşü>%10✓ BUN artışı>5mg/dl✓ Serum kalsiyumu<8mg/dl✓ Baz açığı>4mEq/L✓ Sıvı sekestrasyonu>6L✓ Arteriyel PaO₂<60mmHg

Wbc= Beyaz kan hücresi, LDH= Laktatdehidrogenaz, AST= AspartatTransaminaz, ALT= AlaninTransaminaz, Htc= Hematokrit, PaO₂= Parsiyel Oksijen Basıncı, BUN= Kan Üre Azotu

2.2.7.3.Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) II skorlama sistemi

Asıl olarak yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar için geliştirilen bir skorlama sistemidir. Yaş ve kronik hastalık varlığına bağlı olarak 12 fizyolojik ölçüm ve ekstra puana sahiptir. SAP'ı ön görmek için iyi bir negatif öngörü değeri ve orta düzeyde bir pozitif öngörü değeri vardır ve günlük olarak yapılabilir. İlk 48 saatteki değerlerin azalması hafif bir atağı, artan değerler ise ciddi bir atağı işaret eder. APACHE II skoru sekiz puanın altında olan

hastalarda mortalite %4'ün altındadır. Ancak APACHE II skoru sekiz puanın üzerinde ise mortalite oranı %11-18 arasındadır. APACHE II skorunun bazı sınırlamaları, kullanımının karmaşık ve hantal olması, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapmaması ve steril ve enfekte nekroz arasında ayırım yapmamasıdır. Son olarak, 24 saatte zayıf bir tahmin değeri vardır(85).

2.2.7.4. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru

İlk çalışmalarda AP'nin ciddiyetini güvenilir bir şekilde tahmin edebildiği ve her gün yatak başında kolayca uygulanabilmesi gibi ek bir avantaja sahip olduğunu öne sürülmüştür (87). Bir doğrulama çalışmasında, başvurudan itibaren kalıcı SIRS'ı olanlarda, başvuru sırasında SIRS'ı olan fakat kalıcı olmayanlarda ve SIRS'ı olmayanlarda ölüm oranlarının sırasıyla %25, %8 ve %0 olduğu bildirilmiştir (88). Başka bir çalışmada birinci günde SIRS'li AP hastalarında, özellikle de üç veya dört SIRS kriterine sahip olanlarda, birinci günde SIRS olmayanlara kıyasla AP şiddetinin daha yüksek olduğunu bulunmuştur (89). SIRS skorunun bir başka avantajı da ucuz olması ve kolayca elde edilebilmesidir. SIRS skoru Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Tablo 2.7: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu skoru (SIRS)

Aşağıdaki koşullardan iki veya daha fazlası:
Sıcaklık >38,3°C veya <36,0°C
Kalp atış hızı >90 atım/dakika
Solunum hızı >20nefes/dakika veya PaCO ₂ <32mmHg
WBC sayımı >12.000 hücre/mm ³ , <4000hücre/mm ³ veya >yüzde 10 olgunlaşmamış(bant)formlar

WBC sayımı: beyaz kan hücre sayımı

2.2.7.5. Bisap skoru

AP Şiddeti için Yatak Başı İndeksi (BISAP) skoru, AP seyri sırasında erken dönemde mortalite veya ciddi hastalık açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için geliştirilmiştir. Yatak başı AP şiddetini değerlendirmede kullandığımız skorlama sistemlerinden biridir.

Yüz seksen beş hastayı kapsayan bir doğrulama çalışmasında BISAP skorunun performansının APACHE II, Ranson kriterleri ve CT şiddet indeksi sistemine benzer olduğu bildirilmiştir (90). BISAP skorunun yatak başında kolayca hesaplanması amaçlanmış olsa da, gerçek yaşam verileri bunu yapmanın başlangıçta bildirildiği kadar basit olmadığını göstermiştir. Çünkü kriterler arasında yer alan SIRS bulgularının mevcut olup olmadığının

değerlendirilmesi için Tablo 7’de de özetlenmiş olan tüm değişkenlerin dikkate alınması gerekmektedir (91). BISAP skoru Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 2.8: BISAP skoru

BUN	BUN>25mg/dl(8.9mmol/L)(1puan)
Mental durum bozukluğu	GKS<15(1puan)
SIRS	SIRS(1puan)
Yaş	60yaş>(1puan)
Plevral efüzyon	Var(1puan) Yok(0 puan)

0-2 puan: Düşük mortalite 3-5puan: Yüksek mortalite

2.2.7.6.HAPS (Harmless acute pancreatitis score)

HAPS, ilk başvurudan 30 dakika içinde değerlendirilebilen oldukça basit bir skorlama sistemidir. AP’li hastaların fizik muayenesinde rebound hassasiyetin olmaması, hematokrit değerinin normal olması ve normal serum kreatinini kombine edilerek oluşturulmuştur. HAPS skoru, AP’nin şiddetini belirlemekten ziyade hafif seyredecek vakaların ön görülmesi için kullanılır. Üç kriterin de sağlandığı HAPS (+) hastalarda hafif siddette pankreatit olasılığının %98 civarında olduğu bildirilmiştir. (46).

2.2.7.7.BT şiddet indeksi (Balthazar Skorlaması-CTSI)

Bilgisayarlı tomografideki görüntüleme bulgularını (nekroz miktarı, inflamasyon, sıvı koleksiyonları) temel alır. Balthazar skorlamasına göre 0-3 puan hafif, 4-6 puan orta şiddetli, 7-10 şiddetli pankreatit olarak sınıflandırılmıştır. Nekrotizan pankreatit mutlaka organ yetmezliğinin ortaya çıkacağını öngörmez ancak tedavi yaklaşımını değiştirebilir (92). Balthazar Skorlaması kullanılarak 268 AP’li hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, BT şiddet indeksi >5 olan hastaların hastanede yatarak tedavi görme olasılığının 10 kat, hastanede yatış süresinin uzaması olasılığının 17 kat ve mortalitenin 8 kat daha fazla olarak gözlendiği bildirilmiştir (93). BT’de nekroz ciddi bir atağı öngörse de nekrozun boyutu ile organ yetmezliği ve/veya mortalite arasında tek tip bir korelasyon izlenmediği bildirilmiştir. Balthazar skorlaması Tablo 2.9’da özetlenmiştir.

Tablo 2.9: BT şiddet indeksi (Balthazar skorlaması-CTSI)

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

2.2.8. İnflamatuar belirteçler

Literatürde nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı gibi basit hemogram parametreleri kullanılarak hesaplanan çeşitli inflamatuvar belirteçlerin birçok inflamatuvar hastalık ve kanserlerle ilişkili olabileceğini bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu inflamatuvar belirteçlerin bir kısmı AP hastalarında da çalışılmış, AP'nin seyrinde prognoz, mortalite, AKI gibi çeşitli komplikasyonun gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

2.2.8.1.Nötrofil lenfosit oranı (NLR)

Serum nötrofil ve lenfosit sayıları birçok nedene bağlı olarak değişebilmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ise nötrofil ve lenfosit sayısının çeşitli hastalıklarda değişiminden yola çıkılarak inflamatuvar bir parametre olarak geliştirilmiş ve çeşitli kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastada hastalık şiddeti, morbidite ve mortalite gibi çeşitli prognostik faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).

2.2.8.2.Platelet lenfosit oranı (PLR)

Nötrofil, lenfosit ve trombositlerin aktivasyonu ve modülasyonu, sistemik inflamasyon ortamlarında konak savunmasının kurulmasında temel bir rol oynar. NLR gibi serum platelet/lenfosit oranının (PLR)'da kanserler inflamatuvar, protrombotik ve metabolik hastalıklarda hastalık şiddeti ve prognozla ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (95).

2.2.8.3. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII)

SII, inflamatuvar ve immün yanıtlar arasındaki dengeyi yansıtan, yeni tanımlanmış, basit ve ucuz bir indekstir ve $SII = \text{trombosit sayısı} \times \text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$ formülü ile hesaplanmaktadır. Diğer basit inflamatuvar belirteçler gibi SII'nin de küçük hücreli akciğer kanseri ve hepatoselüler karsinom gibi kanserler ve inflamasyonla seyreden çeşitli hastalıklarda bir belirteç olarak kullanılabilirliğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. AP patogenezinde de inflamasyon anahtar rol oynamaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda SII'nin AP hastalarında pankreatit şiddetini değerlendirmede ve AKI gelişebilecek hastaları öngörmede bir belirteç olarak kullanılabilmesi ve bu konudaki duyarlılığı ve özgüllüğünün PLR ve NLR gibi diğer bazı basit inflamatuvar belirteçlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (96,97).

2.2.8.4. Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI)

SIRI ilk olarak kansere bağlı inflamasyon çalışmalarında tanımlanmış bir biyobelirteçtir. $SIRI = \text{Nötrofil} \times \text{Monosit} / \text{Lenfosit}$ formülü ile hesaplanmaktadır. Diğer inflamatuvar indeksler gibi özellikle çeşitli kanser hastalıklarında çalışılmış olan SIRI'nin kanser dışı birçok hastalıkta da morbidite, mortalite ve çeşitli klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. AP hastalarında da SIRI'nin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (97,98).

2.2.8.5. MO/HDL oranı (MHO)

Monositler ve makrofajlar proinflamatuvar ve prooksidan sitokinlerin sentez ve salınımında önemli rol oynayan hücrelerdir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol'ün (HDL) endoteli, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL)'ün zararlı etkilerinden koruduğu ve aynı zamanda LDL kolesterolün oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (98). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, yüksek monosit/HDL oranının inflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olabileceğini ayrıca bazı kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve prognozu ile de yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (99).

2.2.8.6. Pan-immün inflamasyon değeri (PIV)

Son zamanlarda ileri sürülen ve çeşitli malignitelerde çalışılmış nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit sayımlarını içeren yeni ve kapsamlı bir biyobelirteçtir. Sağ kalım ile ilgili öngörücü bilgiler verildiği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (100). $PIV = [(\text{nötrofil sayısı} \times \text{trombosit sayısı} \times \text{monosit sayısı}) / \text{lenfosit sayısı}]$ formülü ile hesaplanır. Literatürdeki çalışmalarda yüksek PIV'nin kanser hastalarında kötü prognoza işaret

edebileceği, hipertansif hastalarda artan mortalite ile ilişkili olduğu ve inflamasyonla seyreden çeşitli hastalıklarda prognostik değeri olabileceği bildirilmiştir (101). Yakın tarihli bir çalışmada yüksek PIV'in AP hastalarında AP hastalarında hastalık şiddeti ile korele olduğu ve AP hastalarında AKI gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (97).

2.2.9. Akut pankreatitin komplikasyonları

2.2.9.1. Lokal komplikasyonlar

AP'nin lokal komplikasyonları arasında akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz yer alır. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar, pankreatit başlangıcından dört haftadan daha kısa süre içerisinde gelişebilirken, pankreatik psödokist ve duvarlı nekroz genellikle AP başlangıcından dört hafta ve sonrasında ortaya çıkar (102).

Pankreatik ve peripankreatik koleksiyonlar: Sıvı koleksiyonları genellikle pankreatitin erken evresinde gelişir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonlarının (APFC) iyi tanımlanmış bir duvarı yoktur, genellikle asemptomatik kalır ve drenaja gerek kalmadan kendiliğinden düzelir. İnterstisyel pankreatitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, akut sıvı koleksiyonlarının çoğu 7 ila 10 gün içinde düzeldiği ve APFC'lerin yalnızca yüzde 6,8'i dört haftadan sonra pankreas psödokistleri olarak varlığını sürdürdüğü bildirilmiştir (103).

Pankreas psödokisti: Pankreas psödokisti, genellikle pankreasın dışında, nekrozu minimal düzeyde olan veya hiç olmayan, iyi tanımlanmış bir inflamatuvar duvara sahip yalancı kapsüllü bir sıvı topluluğudur. Pankreas psödokistleri genellikle interstisyel ödematöz pankreatitin başlangıcından dört hafta ve daha sonra ortaya çıktığı görülmüştür.

Akut nekrotik koleksiyon: Pankreas parankiminde lokal veya diffüz olarak peripankreatik yağ dokusunu etkileyen ölü dokuların varlığıdır. Nekroz alanı etrafında inflamatuvar bir duvar yoktur. Hastalığın 2.ve 3. haftasında oluşmaya başlar. Tanı koymada altın standart abdominal dinamik BT'dir. Steril ve enfekte nekroz olarak üzere ikiye ayrılır. Steril nekrozlar medikal olarak tedavi edilirken enfekte nekroz ise cerrahi yöntemler ile tedavi edilir (102).

Duvarla çevrili (walled-off) nekroz (WON): Akut nekrotik sıvı koleksiyonu ile benzer bir klinik durumdur ancak nekroz alanı etrafını çevreleyen inflamatuvar bir duvar

vardır. Nekrotik sıvı koleksiyonu hastalık başlangıcından 2-3 hafta içerisinde gelişirken, WON gelişimi 4 hafta veya daha uzun sürede görülür.

Peripankreatik Vasküler Komplikasyonlar:

Portosistemik venöz tromboz: Splanknik ven trombozlarının (splenik, portal ve/veya superior mezenterik venler), hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak AP'li hastaların %1-24'ünde geliştiği bildirilmiştir (104). Rutin olarak her hastaya antikoagülan tedavi verilmesine gerek yoktur, esas olarak altta yatan AP tedavi edilmelidir ancak portal ve veya superior mezenterik vendeki pıhtı ile ilişkili olarak hepatik dekompanasyon ya da bağırsak iskemisi bulguları taşıyan hastalara antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Kronik pankreatite bağlı splanknik ven trombozu olan hastaların aksine, varis kanaması gibi komplikasyonlar nadirdir ve bu nedenle profilaktik splenektomi önerilmemektedir (105).

Psödoanevrizma: AP hastalarının bir kısmında komplikasyon olarak peripankreatik viseral arterlerde (splenik arter, gastroduodenal arter, süperior ve inferior pankreatikoduodenal arterler, hepatik arter, sol gastrik arter, süperior mezenterik arter) psödoanevrizmalar gelişebilir. Psödoanevrizmalar çok sık görülmeseler de hayatı tehdit eden kanamalara yol açabilirler. Akut pankreatitli hastalarda açıklanamayan gastrointestinal kanama, hematokritte açıklanamayan bir düşüş veya pankreas sıvısı koleksiyonunda ani genişleme olduğunda pseudoanevrizma ve bununla ilişkili olarak ortaya çıkan kanamadan şüphelenilmelidir.

Abdominal kompartman sendromu: Abdominal kompartman sendromu, yeni başlayan organ yetmezliği ile birlikte devamlı karın içi basıncın >20 mmHg olması olarak tanımlanır (106). SAP'lı hastalar, agresif sıvı resüsitasyonundan kaynaklanan doku ödemi, peripankreatik inflamasyon, asit ve ileus nedeniyle intraabdominal hipertansiyon ve abdominal kompartman sendromu açısından yüksek risk altındadır (107).

2.2.9.2. Sistemik komplikasyonlar

Sistemik komplikasyonlar çoğunlukla SAP olgularında görülmektedir. Bunlar pulmoner, kardiyovasküler, hematolojik, gastrointestinal, renal, metabolik ve santral sinir sistemini ilgilendiren komplikasyonlardır. AP hastalarında ortaya çıkabilen sistemik komplikasyonlar Tablo 2.10'da özetlenmiştir.

Tablo 2.10: Sistemik Komplikasyonlar (108)

Pulmoner	Plevral efüzyon, atelektazi, mediastinal abse, pnömonitis, ARDS.
Kardiyovasküler	Hipotansiyon, hipovolemi, hipoalbuminemi, ani ölüm, infarkt
Hematolojik	D.İ.C.
Gastrointestinal sistem	Peptik ülser, eroziv gastrit, büyük damar hasarı ile seyreden hemorajik pankreatit, portal ven trombozu, varis hemorajisi
Renal	Oligüri, azotemi, renal arter veya ven trombozu, ATN
Metabolik	Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipokalsemi, ensefalopati, ani körlük
SSS	Psikoz, yağ embolisi
Yağ nekrozu	Subkutan doku (eritamatoz nodül), kemik, muhtelif (mediasten, plevra, sinir sistemi)

Bu sistemik komplikasyonlara ek olarak AP'li hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklar (koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı, vb) kötüleşebilir ya da tabloya alkol yoksunluğu ve hiperglisemi gibi çeşitli komplikasyonlar da eklenebilir.

AP'li hastalarda, ilk AP atağından sonra prediyabet ve diyabet gelişme riski de yüksektir. İlk AP atağı geçiren 1102 hastayı içeren 24 prospektif çalışmanın 2014 meta-analizinde, bireylerin %15'ine AP atağını izleyen 12 ay içinde yeni başlayan diyabet tanısı konulduğu, ve diyabet gelişme riskinin ilk AP atağından sonraki beş yıl içerisinde önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (109).

2.2.10. Akut pankreatitin tedavisi

AP hastalarında tedavinin temel taşlarını sıvı resüsitasyonu, ağrı kontrolü, beslenme desteği ve destekleyici tedaviler oluşturur.

Sıvı replasmanı: AP tanısı konulan hastalarda en etkili tedavi ilk 24 ile 48 saat içinde yoğun intravenöz hidrasyon tedavisidir. Bu hastalarda üçüncü boşluğa sıvı kayıpları, intravasküler bölgeden ekstravasküler alana sıvı kaçıışı, bulantı ve kusma ve yeterli miktarda sıvı alınamaması nedeniyle prerenal AKI ortaya çıkabilmekte ve aynı zamanda nekrotizan pankreatit gelişimi riskinde de artış olabilmektedir (110). Retrospektif çalışmalar, AP'nin başlangıç aşamalarında sıvı replasmanının morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Nekrotizan pankreatit, üçüncü boşlukta sıvı kaybının artmasına ve pankreatik hipoperfüzyonun kötüleşmesine yol açan vasküler sızıntı sendromuyla sonuçlanabilir (74).

İntravenöz hidrasyonu değerlendiren çok sayıda çalışmaya rağmen, sıvının türü, miktarı, ne zamana kadar verileceği konusunda hala kesinleşmiş ve net öneriler yoktur (111). Sıvı yönetimi için hedefe yönelik tedaviyle birlikte orta derecede agresif intravenöz hidrasyonun (hipovolemili hastalarda 10 mL/kg bolus ile 1.5 mL/kg/saat) uygun yaklaşım olduğunu bildiren ve bu yaklaşımı öneren çalışmalar mevcuttur (112). Sıvı resüsitasyon hızı klinik değerlendirme, hematokrit, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin değerlerine göre ayarlanır (113). Sınırlı kanıtlar, AP'li hastalarda laktatlı Ringer solüsyonunun kullanımının hastanede kalış süresini ve yoğun bakım ünitesine başvuruları azaltabileceğini düşündürmektedir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (114). Hiperkalsemiye bağlı AP'li nadir hastalarda kalsiyum içermesi nedeniyle ringer laktat kullanımı önerilmemekte, onun yerine normal salin kullanımı önerilmektedir. Sıvı resüsitasyonunun esas olarak hastalığın başlangıcından sonraki ilk 24 ila 48 saatle sınırlandırılması önemlidir. Aşırı miktarda sıvı resüsitasyonu abdominal kompartman sendromu riskinin artmasına neden olabilir bu nedenle özellikle ilk 24-48 saatten sonra sıvı resüsitasyonu konusunda dikkatli olunmalıdır (115,116).

Ağrı tedavisi: Ağrı tedavisi AP tedavisinin bir parçasıdır. Narkotik analjezik ilaçlar Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklıkla kullanılmakta ve ağrı tedavisinde etkili görünmektedir. Bir hayvan çalışmasında ağrı tedavisi için morfin kullanılmasının AP şiddetinde artma ve pankreas rejenerasyonunun önlenmesi ile ilişkili olabileceği bildirildiğinden bu hastalarda morfin kullanımında dikkatli olunmalıdır (117). Hastaya yönelik herhangi bir kontrendikasyonun olmadığına narkotik analjezikler, nonsteroid anti-inflamatuarlar ve asetaminofen dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar AP hastalarında ağrı tedavisi için kullanılabilir (118). Ağrı tedavisinde birinci basamak olarak nonsteroid anti-inflamatuarlar ilaçların tercih edilmesi uygundur.

Beslenme: AP, katabolik bir süreç olduğu için hastanın beslenmesi oldukça önemlidir. Genelde AP tanısı alan hastaların başlangıçta oral alımlarının bir süre kesilmesi kabul gören bir yöntemdir. Oral beslenmeye tekrar başlamak için hastanın ağrısının tamamen geçmesi ve laboratuvar değerlerinin normale dönmesi beklenmemelidir. Çeşitli hastalıklar nedeniyle hastanede yatan hastalarda enteral beslenmeye uzun süre ara verilmesinin enfeksiyöz ve metabolik komplikasyonlarda artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle ağrısının hafifleyen ve oral gıda alımını tolere edilebilir hale gelen hastalarda en kısa süre içerisinde enteral beslenmeye geçilmelidir. Hafif AP'li hastalarda, normal diyet ile oral alımın

sürdürülmesinin güvenli olduğu ve hastanede yatış süresini kısalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(119).

Antibiyoterapi: AP'li hastalarına ilk başvuruda kolanjit, kolesistit gibi enfeksiyonlar eşlik edebilir ya da hastaların takipleri sırasında pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ya da sepsisemiler gibi çeşitli enfeksiyonlar tabloya eklenebilir (120). Bu enfeksiyonlar mortalitede artışla ilişkilidir (121). Enfeksiyondan şüphelenildiğinde enfeksiyonun kaynağı belirlenmeli ve uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. AP'li hastalarda tipine (interstisyel veya nekrotizan) veya hastalığın şiddetine (hafif, orta derecede şiddetli veya şiddetli) bakılmaksızın profilaktik antibiyotikler önerilmemektedir (112,122).

2.3. ADMA ve SDMA

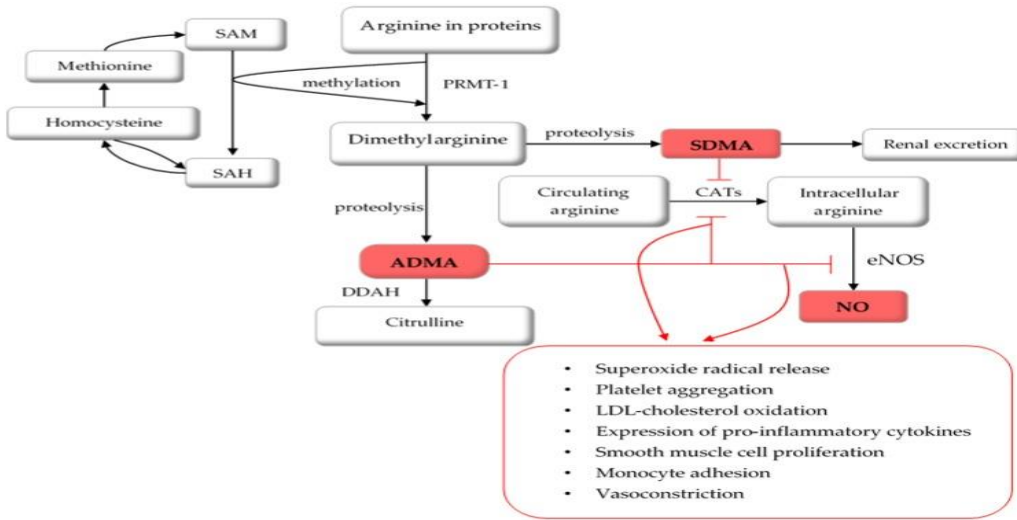
ADMA ve SDMA NO sentezinin endojen inhibitörleridir ve endotel disfonksiyonu sürecinde kritik bir rol oynar ve oksidatif stresin belirteçleri olarak kabul edilirler.

ADMA L-arjininin amino asitinin metillenmiş bir türevidir. Son zamanlarda ADMA'nın çeşitli hastalıklarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar popülerlik kazanmıştır (123).L-arjinin'in yapısal bir analogu olan ADMA, NO sentaz(NOS) enzimine rekabetçi bir şekilde bağlanarak NO sentezini doğrudan inhibe eder, bu da kan damarlarında ve diğer dokularda NO üretiminin azalmasına neden olur. ADMA aynı zamanda NOS ve süperoksit anyonu (O₂⁻) ve peroksinitrit (ONOO⁻) gibi reaktif oksidatif ürünlerin (ROS) üretimini de artırır, bu da kardiyovasküler NO biyoyararlanımını daha da azaltabilir. Mevcut deneysel ve klinik kanıtlar, ADMA seviyelerindeki küçük bir değişikliğin bile nitrik oksit üretiminin yoğunluğunu önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. SDMA, insanlarda bulunan L-arjinin'in başka bir metillenmiş analogudur. ADMA ve SDMA, protein arjinin N-metiltransferazlar (PRMT'ler) tarafından arjinin kalıntıları üzerinde metillenen proteinlerden üretilir. PRMT'ler, bir metil donörü olarak S-adenosilmetiyonini (SAM) kullanır ve S-adenosilhomosistein (SAH) ve sonuçta bir yan ürün olarak homosistein üretir. ADMA ya renal atılımla elimine edilir ya da dimetil arjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) tarafından parçalanır. Stereoizomerinin aksine SDMA neredeyse tamamen idrarla atılır. Hem SDMA hem de ADMA, NO öncüsü olan L-arjininin hücre alımını inhibe ederek dolaylı olarak NO sentezini azaltabilir. ADMA, SDMA ve NO yolları şekil 3'te özetlenmiştir.

NO birçok biyolojik süreçte rol oynar; düz kas hücrelerinin gevşemesine ve ardından kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olur, düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü

önler, trombosit ve monositlerin adezyonunu ve trombosit aggregasyonunu azaltır, antiinflamatuvar aktivite gösterir ve LDL-kolesterolün oksidasyonunu azaltır. NO endotel hücrelerinde spesifik NO sentaz (eNOS) enzimi tarafından sentezlenir. eNOS geninin polimorfizmleri nitrik oksit sentaz aktivitesini ve bazal NO üretimini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. NO üretimi ve biyoyararlanımındaki bozuklukların hipertansiyon ve Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ile ilişkili diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Klinik ve deneysel kanıtlar, ADMA ve SDMA'nın endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyonda rol oynadığını ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (124).



Şekil 2.3: ADMA, SDMA ve NO yolları(125)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır (21.10.2022 tarih ve 2022/4015 sayılı onay). Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve kontrol grubundaki bireylerden aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri(BAP) Koordinasyon birimince desteklenmiştir. Çalışma prospektif, kesitsel ve analitik niteliktedir.

3.1.Çalışma Dizaynı Ve Örneklem Belirlenmesi

Kasım 2022 ve Eylül 2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran, AP tanısı konan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve onam alınabilen 18-70 yaş arası AP hastaları ve kontrol grubu olarak da 18-70 yaş arası yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. AP tanısı tipik karın ağrısı ile başvurması, laboratuvarında 3-5 kat amilaz ve lipaz enzim yüksekliği saptanması ve radyoloji görüntüleme pankreatit ile uyumlu bulgular izlenmesi halinde 3 kriterden ikisinin bu kriterleri sağlaması halinde AP tanısı konuldu.

Çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. 18 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük hastalar
2. Gebeler
3. Diğer inflamatuvar,kardiyovasküler veya serebrovasküler durumlar
4. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
5. Akut koroner hastalığı olan bireyler
6. Onam alınamayan hastalar
7. Hastane otomasyon sisteminde verileri eksik olan hastalar

Hastalardan servise ilk yatış anında EDTA'lı biyokimya tüplerine kan örnekleri alınarak -4 derecede dakikada 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri Eppendorf tüpleri içerisine alınarak -80°C'de analiz edilene kadar saklanmıştır. ADMA ve SDMA analizleri için önceden hazırlanmış serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında

bulunan ABSCIEX API 3200 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi kütle spektrometri (LC-MS/MS) cihazında Phenomenex Luna 50x4.6,5µ C18 HPLC kolon kullanılarak Turbo Ion Spray Elektrospray (ESI) kaynaklı pozitif modda çalışıldı. Analiz sırasında iki mobil faz kullanıldı. A pompasında %0,1'lik formik asit içeren Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) grade su, B pompasında da %0,1'lik formik asit içeren metanol akışı ile gradient oluşturuldu. Gradient B pompasına göre yapıldı. Numune ve standartlara internal standart (Çalışma sırasında analiz öncesi işlemler sırasında analit kayıplarını önlemek için ürün kodu DLM-7476 (2,3,3,4,4,5,5-D7,98% Cambridge Isotope Laboratories USA) olan molekül, izotop olarak kullanıldı.) ilave edilip ön işlemler yapıldıktan sonra LC-MS/MS cihazında analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen AP hastalarının hastane yatışları sırasında bakılan hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik tetkikleri hastanemiz otomasyon sistemindeki veriler taranarak retrospektif olarak elde edildi.

Çalışma kapsamında değerlendirilen çeşitli inflamatuvar belirteçler şu formüller kullanılarak hesaplandı:

- ❖ SII indeksi = Platelet x nötrofil/lenfosit
- ❖ SIRI indeksi = Nötrofil x monosit/lenfosit
- ❖ PLR = Platelet/lenfosit
- ❖ NLR = Nötrofil/lenfosit.
- ❖ PIV = Nötrofil x platelet x monosit/lenfosit
- ❖ MO/HDL = Monosit/ HDL

Çalışmamızda Akut böbrek hasarı (AKI) tanımlaması ve evrenmesi 2012 yılında yayımlanan Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda tanımlanan kriterlere göre yapıldı:

AKI, önceki 7 gün içinde gelişen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış veya 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olarak tanımlanır. AKI tanısı konulan hastalar şiddetine göre 3 evreye ayrılmaktadır; evre 1; serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış veya başlangıca göre 1,5 ila 1,9 kat artış, evre 2; başlangıca göre 2 ila 2,9 kat artış ve evre 3; başlangıca göre üç kattan fazla artış ya da serum kreatinin düzeyi >4.0 mg/dl veya renal replasman tedavisinin başlatılması (124).

3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu örneklem büyüklüğü, verilerin dağılımında histogram, Q-Q plot grafikleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren ikiden fazla bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise One-Way ANOVA testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Homojen olmayan varyanslar için Welch testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunan verilerin post hoc analizinde varyanslar homojen ise Bonferoni; varyanslar homojen değilse Tamhane testi kullanıldı.

Çeşitli test parametrelerinin AP hastalarında hastalık şiddeti, mortalite ve AKI gelişimi gibi klinik ölçütlerin varlığını tahmin etmedeki tanısal karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizleri ile test edildi. Hastanede yatış süresi ve mortalite riski üzerine etki eden olası bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için univariate ve multivariate logistic regresyon analizi yapıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi ve istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

3.3 Çıkar Çatışması

Yazar ve sorumlu tez Danışmanı bu tez çalışmasının içeriği ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 199 AP hastası ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $54,19 \pm 16,27$ olarak ve kontrol grubunun ortalama yaşı ise $51,38 \pm 13,05$ olarak hesaplandı. Hastaların %53,8'i (n=107) kadın, %46,2'si (n=92) erkekti. Kontrol grubunun %42'si (n=21) kadın, %58'i (n=29) erkekti. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Kontrol (n=50)	Hasta (n=199)	p
Yaş (yıl); Mean \pm SS	51,38 \pm 13,05	54,19 \pm 16,27	0,201*
Cinsiyet; n (%)			
Erkek	21 (42,0)	92 (46,2)	0,591**
Kadın	29 (58,0)	107 (53,8)	

*: Student's T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Hasta ve kontrol grubunda çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin dağılımı Tablo 4.2'de özetlendi. Ortalama serum glukoz, üre, kreatin, AST, ALT, LDH, amilaz, lipaz, CRP, ALP, GGT total bilirubin, direk bilirubin, WBC, nötrofil (NE) ve değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Diğer yandan serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, lenfosit (LY), hematokrit (HCT) ve hemoglobin (HB) değerleri kontrol grubunda AP grubuna göre daha yüksek düzeydeydi ($p < 0,05$).

Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Çeşitli Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=50)	Hasta (n=199)	p*
	Mean ± SS	Mean ± SS	
Glukoz(mg/dl)	98,06 ±23,35	141,47 ± 71,45	<0,001
Üre (mg/dL)	27,19 ± 8,29	35,24 ± 28,58	0,001
Kreatin (mg/dL)	0,79 ± 0,17	0,92 ± 0,61	0,012
Sodyum (mmol/L)	140,08 ± 1,83	138,18 ± 3,53	<0,001
Potasyum (mmol/L)	4,38 ± 0,34	4,20 ± 0,49	0,003
Kalsiyum (mg/dL)	9,58 ± 0,39	9,00 ± 0,67	<0,001
Fosfor (mg/dL)	3,36 ± 0,52	2,62 ± 1,48	<0,001
T.Protein (g/L)	72,07 ± 4,57	66,54 ± 7,88	<0,001
Albumin (g/L)	45,25 ±3,43	40,35 ± 5,34	<0,001
AST (U/L)	18,78 ± 4,36	163,76 ± 232,83	<0,001
ALT (U/L)	22,57 ± 11,64	162,10 ± 209,80	<0,001
LDH (U/L)	203,98 ± 103,47	329,62 ± 188,62	<0,001
Amilaz (U/L)	62,55 ± 24,62	1189,66 ± 1231,27	<0,001
Lipaz (U/L)	33,08 ± 14,06	1802,24 ± 1778,45	<0,001
CRP (mg/L)	2,49 ± 2,62	39,96 ± 72,06	<0,001
ALP (U/L)	72,88 ± 21,81	163,96 ± 135,79	<0,001
GGT (U/L)	26,52 ± 16,65	274,91 ± 303,86	<0,001
T.Bilirubin (mg/dL)	0,57 ± 0,34	1,88 ± 2,27	<0,001
D. Bilirubin (mg/dL)	0,22 ± 0,08	1,33 ± 1,97	<0,001
WBC (10 ³ /µL)	7,18 ± 1,63	11,05 ± 4,24	<0,001
NE (10 ³ /µL)	4,07 ± 1,30	8,87 ± 4,26	<0,001
MO (10 ³ /µL)	0,55 ± 0,14	0,80 ± 1,11	0,116
LY (10 ³ /µL)	2,29 ± 0,71	1,43 ± 0,79	<0,001
HCT (%)	43,33 ± 3,92	40,53 ± 5,66	0,001
HB (g/dL)	14,56 ± 1,40	13,47 ± 1,95	<0,001
PLT (10 ³ /µL)	250,52 ± 76,60	257,83 ± 91,26	0,602

*: Student's T Testi

Ortalama serum ADMA konsantrasyonları AP grubunda $0,13 \pm 0,03$ mmol/L ve kontrol grubunda $0,10 \pm 0,06$ mmol/L olarak ölçüldü. Serum ADMA konsantrasyonunun AP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Diğer yandan ortalama serum SDMA konsantrasyonları AP grubunda $0,16 \pm 0,04$ mmol/L ve kontrol grubunda $0,17 \pm 0,15$ mmol/L olup serum SDMA düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında benzer olduğu görüldü($p>0,05$).

Hesaplanan PIV, SII indeksi, SIRI indeksi, PLR, NLR ve MO/HDL ölçümlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0,001).

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum ADMA ve SDMA düzeyleri ve çeşitli inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırılması tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Adma ve Sdma Düzeyleri ve İnflamatuvar Belirteçler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=50)	Hasta (n=199)	p*
	Mean ± SS	Mean ± SS	
ADMA(mmol/L)	0,13 ± 0,03	0,10 ± 0,06	0,001
SDMA(mmol/L)	0,16 ± 0,04	0,17 ± 0,15	0,506
PIV(NEU*PLT*MO/LYM)	330,58 ± 457,59	2071,82 ± 3913,82	<0,001
Sİİ İNDEKSİ	609,43 ± 1035,72	2433,03 ± 2708,82	<0,001
SIRI İNDEKSİ	1,31 ± 1,90	7,76 ± 13,95	<0,001
PLR	138,44 ± 180,90	242,53 ± 174,22	<0,001
NLR	2,46 ± 4,42	9,47 ± 9,21	<0,001
MO/HDL	0,008 ± 0,003	0,031 ± 0,092	0,001

ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin, PIV: Pan Immune Inflammation Value, SII: Systemic Immune Inflammation Index, SIRI: Systemic Inflammation Response Index

*: Student's T Testi

AP grubundaki hastaların genel özellikleri Tablo 4.4' te özetlenmiştir. Hastaların %46,2'sin (n=92) erkek ve % 53,8'i(n=107) kadındı. Hastaların %52,3'ünde (n=104) eşlik eden komorbid hastalık olmadığı, %28,7'sinde (n=57) hipertansiyon (HT), %21,6'sında (n=43) diyabetes mellitus (DM) olduğu tespit edildi. AP hastalarının %67,3'ünde (n=134) etyoloji safra taşlarıydı. Hastaların ortalama servis yatış süresi 7,46 ± 7,42 gün olarak hesaplandı. 169 hastanın (%84,9) hastane yatış süresi on günün altındayken 30 hastanın (%15,1) 10 gün ya da daha uzun süre yatarak tedavi gördüğü belirlendi. Sekiz hastanın (%4) yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı olduğu tespit edildi.

Hastaların %74,4'ünde (n=148) herhangi bir komplikasyon gelişmediği, %15,6'sında (n=31) lokal komplikasyonlar, %10,0'ında (n=20) ise sistemik komplikasyon geliştiği belirlendi. Lokal komplikasyonlar değerlendirildiğinde hastaların 18'inde peripankreatik sıvı, 11'inde psödokist, 7'sinde nekrotizan pankreatit ve 2'sinde wall of nekroz saptandı. AP grubunun %10,6'sında (n=21) akut böbrek hasarı (AKI) olduğu saptandı. 11 hastada (%5,5) evre 1, 7 hastada (%3,5) evre 2 ve 3 hastada (%1,5) evre 3 AKI mevcuttu. AP şiddeti

açısından Atlanta sınıflamasına göre değerlendirildiğinde hastaların %78,4'ünde (n=156) hafif, %18,6'sında (n=18) orta şiddette ve %3,0 hastada (n=6) şiddetli AP olduğu görüldü. AP hastalarının ortalama Ranson skoru $3,15 \pm 1,30$ olarak hesaplandı. Ranson kriterlerine göre incelendiğinde hastaların %37,2'sinin (n=74) şiddetli pankreatit kriterlerini karşıladığı görüldü. AP hastalarının 4'ünün exitus olduğu görüldü, mortalite oranının %2 olarak hesaplandı.

Tablo 4.4: Hasta Grubun Genel özellikleri

Hasta Grubu (n=199)		Mean±SS / n (%)
Yaş (yıl)		54,19 ± 16,27
Cinsiyet; n(%)	Erkek	92 (46,2)
	Kadın	107 (53,8)
Ek Hastalık; n(%)*	Yok	104 (52,3)
	Hipertansiyon	57 (28,7)
	Diyabetes Mellitus	43 (21,6)
	KAH	7 (3,5)
	Diğer	24 (12,1)
Komorbidite; n(%)	Yok	105 (52,8)
	Var	94 (47,2)
Etyoloji; n(%)	Biliyer	134 (67,3)
	Nonbiliyer	65 (32,7)
Servis Yatış Süresi (gün)		7,46 ± 7,42
YBÜ Yatış Süresi (gün)		0,54 ± 4,01
YBÜ Yatışı; n(%)	Yok	191 (96,0)
	Var	8 (4,0)
Komplikasyon; n(%)	Yok	148 (74,4)
	Lokal Komplikasyon	31 (15,6)
	Sistemik Komplikasyon	20 (10,0)
AKI; n(%)	Yok	178 (89,4)
	Var	21 (10,6)
AKI Evre; n(%)	Evre 1	11 (5,5)
	Evre 2	7 (3,5)
	Evre 3	3 (1,5)
Atlanta Sınıflaması; n(%)	Hafif	156 (78,4)
	Orta	37 (18,6)
	Şiddetli	6 (3,0)
Ranson Skor		3,15 ± 1,30
Ranson; n(%)	Hafif (0-3)	125 (62,8)
	şiddetli(4-11)	74 (37,2)
BISAP		0,71 ± 1,17
Exitus; n(%)	Yok	195 (98,0)
	Var	4 (2,0)

AKI: Akut Kidney Injury, BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

*Bazı Hastalarda 1'den Fazla Ek Hastalık Mevcuttur.

Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli akut pankreatit gruplarında çeşitli laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli pankreatit grupları arasında ortalama serum üre, kreatin ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,033; p=0,035; p<0,001). Bu fark Atlanta sınıflamasına göre üre, kreatin ve crp düzeylerinin şiddetli grupta hafif ve orta gruba göre yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (p<0,001). Gruplar arasında serum albümin düzeyleri açısından da anlamlı fark olduğu belirlendi. (p<0,001). Bu farkın nedeni albumin değerinin şiddetli pankreatitli olgularda hafif pankreatit olgularına göre (p<0,001); orta şiddetli pankreatitli olgularda hafif pankreatitli olgulara göre anlamlı düzeyde düşük (p=0,017) olmasıydı. Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli pankreatit grupları arasında ortalama serum nötrofil sayısı açısından da anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,001). Bu fark Atlanta skoruna göre şiddetli pankreatitli olgularda ortalama nötrofil sayısının hafif pankreatit olgularına göre anlamlı düzeyde yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p=0,004).

Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli pankreatit gruplarında ortalama serum glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, LDH, Amilaz, lipaz, ALP, total bilirubin, direk bilirubin, total kolesterol, trigliserit, HDL, IgG4, wbc, monosit, lenfosit, hematokrit, hemoglobin ve platelet düzeylerinin benzer olduğu görüldü (p>0,05).

Tablo 4.5: Atlanta Sınıflamasına Göre Hafif, Orta ve Şiddetli Akut Pankreatit Gruplarında Çeşitli Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler	Hafif (n=156)	Orta (n=37)	Şiddetli (n=6)	P
	Mean ± SS	Mean ± SS	Mean ± SS	
Glukoz(mg/dl)	135,27 ± 59,55	155,74 ± 84,15	214,67 ± 179,11	0,272*
Üre (mg/dL)	31,97 ± 23,64	37,29 ± 24,29	107,75 ± 64,12	0,033*
Kreatin (mg/dL)	0,83 ± 0,41	1,05 ± 0,73	2,47 ± 1,58	0,035*
Sodyum (mmol/L)	138,40 ± 3,32	137,65 ± 4,36	135,67 ± 1,63	0,105**
Potasyum (mmol/L)	4,19 ± 0,47	4,22 ± 0,59	4,30 ± 0,53	0,822**
Kalsiyum (mg/dL)	9,04 ± 0,65	8,92 ± 0,72	8,45 ± 0,80	0,084**
Fosfor (mg/dL)	2,65 ± 1,49	2,39 ± 1,45	3,25 ± 1,20	0,358**
T.Protein (g/L)	67,21 ± 7,96	64,91 ± 6,95	58,98 ± 6,65	0,016**
Albumin (g/L)	40,96 ± 5,03	39,03 ± 5,40	32,70 ± 6,34	<0,001**
AST (U/L)	166,09 ± 214,87	175,81 ± 310,04	28,88 ± 18,98	0,347**
ALT (U/L)	170,84 ± 219,44	143,66 ± 177,58	48,45 ± 53,50	0,315**
LDH (U/L)	324,89 ± 179,45	358,27 ± 234,01	276,00 ± 78,42	0,490**
Amilaz (U/L)	1196,52 ± 1283,36	1190,48 ± 1035,93	1006,16 ± 1099,55	0,934**
Lipaz (U/L)	1892,45 ± 1876,50	1530,58 v 1290,82	1132,26 ± 1660,10	0,349**

CRP (mg/L)	33,31 ± 66,66	44,66 ± 65,20	184,62 ± 101,98	<0,001**
ALP (U/L)	164,23 ± 131,29	170,62 ± 163,32	116,00 ± 26,46	0,660**
GGT (U/L)	294,49 ± 322,39	219,22 ± 220,50	109,17 ± 127,64	0,017*
T.Bilirubin (mg/dL)	1,78 ± 1,83	1,93 ± 2,49	3,98 ± 7,09	0,731*
D. Bilirubin (mg/dL)	1,24 ± 1,55	1,44 ± 2,26	3,14 ± 6,19	0,689*
T. Kolesterol (mg/dL)	148,92 ± 75,15	150,72 ± 112,3	122,50 ± 45,51	0,732**
Trigliserit(mg/dL)	161,67 ± 251,44	261,29 ± 439,39	220,28 ± 145,72	0,381*
LDL (mg/dL)	91,14 ± 40,31	81,17 ± 39,36	42,31 ± 34,08	0,009**
HDL (mg/dL)	43,26 ± 18,04	42,36 ± 19,27	25,78 ± 19,82	0,075**
Ig G4 (g/L)	0,89 ± 5,06	0,61 ± 1,57	1,99 ± 3,87	0,786**
WBC (10³/μL)	10,62 ± 3,76	12,08 ± 4,99	16,12 ± 7,12	0,093*
NE (10³/μL)	8,41 ± 3,82	9,96 ± 4,87	13,99 ± 6,96	0,001**
MO (10³/μL)	0,78 ± 1,20	0,76 ± 0,36	1,67 ± 1,70	0,155**
LY (10³/μL)	1,48 ± 0,84	1,26 ± 0,59	1,04 ± 0,38	0,157**
HCT (%)	40,64 ± 5,30	39,62 ± 7,04	43,11 ± 5,24	0,397*
HB (g/dL)	13,54 ± 1,83	13,05 ± 2,42	14,11 ± 1,68	0,281**
PLT (10³/μL)	250,85 ± 71,98	278,49 ± 117,15	312,00 ± 249,42	0,379*

*: Welch Testi

** : OneWay ANOVA Testi

Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli AP gruplarında serum ADMA ve SDMA düzeyleri, inflamatuvar belirteçler, AKI gelişimi, mortalite ve ortalama yatış sürelerinin dağılımı Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Ortalama serum ADMA düzeyleri Atlanta sınıflamasına göre hafif pankreatit grubunda $0,10 \pm 0,06 \mu\text{mol/L}$, orta şiddette pankreatit grubunda $0,09 \pm 0,02 \mu\text{mol/L}$ ve şiddetli pankreatit grubunda $0,13 \pm 0,06 \mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında ortalama serum ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0,355$). Ortalama serum SDMA düzeyleri ise hafif pankreatit grubunda $0,16 \pm 0,15 \mu\text{mol/L}$, orta şiddette pankreatit grubunda $0,17 \pm 0,10 \mu\text{mol/L}$ ve şiddetli pankreatit grubunda $0,33 \pm 0,29 \mu\text{mol/L}$ idi. Yapılan istatistiksel analizlerde serum SDMA düzeyleri açısından da hafif, orta şiddette ve şiddetli pankreatit grupları arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı belirlendi ($p=0,454$).

Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli AP gruplarında ortalama Ranson ($p=0,007$) ve BISAP skorları ($p<0,001$) açısından anlamlı fark olduğu görüldü. Ranson skoru açısından değerlendirildiğinde bu fark Atlanta sınıflamasına göre şiddetli pankreatit grubunda ortalama Ranson skorunun hafif pankreatitli hasta grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,019$). BISAP skoru açısından incelendiğinde Atlanta sınıflamasına

göre pankreatit şiddeti arttıkça ortalama BISAP skorunun da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ve her 3 grubun ikili karşılaştırmalarının tamamında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptandı.

Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli AP gruplarında ortalama yaş, servis yatış süresi, PIV, SII, SIRI, PLR, NLR ve MO/HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 4.6: Atlanta Sınıflamasına Göre Hafif, Orta ve Şiddetli Akut Pankreatit Gruplarında Serum ADMA ve SDMA Düzeyleri, İnflamatuar Belirteçler, Akı Gelişimi, Mortalite ve Ortalama Yatış Süreleri

Değişkenler	Hafif (n=156)	Orta (n=37)	Şiddetli (n=6)	P
	Mean ± SS	Mean ± SS	Mean± SS	
Yaş (yıl)	54,07 ± 16,22	53,35 ± 17,46	62,33 ± 7,65	0,450*
Servis Yatış Süresi (gün)	6,45 ± 4,20	9,94 ± 11,06	18,50 ± 22,94	0,129**
Ranson	3,03 ± 1,19	3,45 ± 1,57	4,50 ± 1,22	0,007*
BİSAP	0,49 ± 0,85	1,16 ± 1,48	3,83 ± 1,16	<0,001**
ADMA(µmol/L)	0,10 ± 0,06	0,09 ± 0,02	0,13 ± 0,06	0,355*
SDMA(µmol/L)	0,16 ± 0,15	0,17 ± 0,10	0,33 ± 0,29	0,454**
PIV(NEU*PLT*MO/LYM)	1741,87 ±	2344,02 ±	8972,02 ±	0,231**
	3236,36	2135,21	13711,07	
Sii İNDEXi	2208,80 ±	2928,20 ±	5209,40 ±	0,224**
	2432,71	2422,83	7225,99	
SIRI İNDEXi	6,58 ± 10,81	8,02 ± 6,68	36,57 ± 52,18	0,281**
PLR	234,47 ± 173,43	266,52 ± 160,49	304,35 ± 270,69	0,410*
NLR	8,95 ± 9,24	10,64 ± 8,76	15,69 ± 9,51	0,147*
MO/HDL	0,025 ± 0,051	0,023 ± 0,017	0,219 ± 0,425	0,538**
AKİ; n(%)				
Yok	150 (96,2)	27 (73,0)	1 (16,7)	-
Var	6 (3,8)	10 (27,0)	5 (83,3)	
Exitus; n(%)				
Yok	156 (100,0)	35 (94,6)	4 (66,7)	-
Var	0 (0,0)	2 (5,4)	2 (33,3)	

BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin, PIV: Pan Immune Inflammation Value, SII: Systemic Immune Inflammation Index, SIRI: Systemic Inflammation Response Index

*: OneWay ANOVA Testi

** : Welch Testi

AP grubundaki hastalarda AP şiddeti Ranson kriterlerine göre değerlendirildi. Ranson skoru 0-3 olan hastalar hafif şiddette AP ve 4-11 aralığında puan alan hasta grubu şiddetli AP olarak gruplandırıldı. Ranson kriterlerine göre hafif ve şiddetli AP gruplarında serum ADMA

ve SDMA düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve ortalama yatış süreleri Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Ortalama serum ADMA konsantrasyonunun Ranson kriterlerine göre hafif pankreatit grubunda $0,38 \pm 0,63 \mu\text{mol/L}$ ve şiddetli pankreatit grubunda $1,28 \pm 1,59 \mu\text{mol/L}$ olduğu görüldü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,957$). Ortalama serum SDMA düzeyi ise Ranson kriterlerine göre hafif pankreatit grubunda $0,14 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$ ve şiddetli pankreatit grubunda $0,22 \pm 0,22 \mu\text{mol/L}$ olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit grubundaki hastalarda ortalama yatış süresi, BİSAP skoru, PIV, SII indeksi, SIRI indeksi, PLR ve NLR düzeyleri hafif pankreatit grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p değerleri sırasıyla; $p=0,019$; $p<0,001$; $p=0,005$; $p=0,010$; $p=0,002$; $p=0,004$; $p=0,003$; $p<0,001$). MO/HDL düzeylerinin Ranson kriterlerine göre gruplarda anlamlı düzeyde farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$).

Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit grubundaki hastalarda AKI gelişimi oranının hafif pankreatit grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,001$) ve her iki grupta mortalite oranlarının benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 4.7: Akut Pankreatitli Hastalarda Ranson Kriterlerine Göre Genel özelliklerin ve Hastalık Skorlamaların Dağılımı

Değişkenler	Hafif (n=115)	şiddetli (n=63)	P
	Mean± SS / n(%)	Mean ± SS / n(%)	
Servis Yatış Süresi (gün)	6,31 ± 4,08	9,41 ± 10,71	0,019*
BİSAP	0,38 ± 0,63	1,28 ± 1,59	<0,001*
ADMA($\mu\text{mol/L}$)	0,105 ± 0,07	0,105 ± 0,03	0,957*
SDMA($\mu\text{mol/L}$)	0,14 ± 0,08	0,22 ± 0,22	0,005*
PIV(NEU*PLT*MO/LYM)	1399,98 ± 1968,92	3206,69 ± 5734,46	0,010*
SII İNDEKSİ	1904,97 ± 1993,01	3325,02 ± 3445,45	0,002*
SIRI İNDEKSİ	5,03 ± 5,64	12,36 ± 20,97	0,004*
PLR	211,75 ± 137,99	294,52 ± 213,59	0,003*
NLR	7,48 ± 7,25	12,82 ± 11,07	<0,001*
MO/HDL	0,02 ± 0,03	0,04 ± 0,14	0,227*
AKİ; n(%)			
Yok	122 (97,6)	56 (75,7)	<0,001**
Var	3 (2,4)	18 (24,3)	
Exitus; n(%)			
Yok	124 (99,2)	71 (95,9)	0,146***

Var	1 (0,8)	3 (4,1)
BISAP: Bedside Index of Severity in AcutePancreatitis, ADMA: Asimetrik DimetilArjinin, PIV: PanImmuneInflammation Value, SII: SystemicImmuneInflammation Index, SIRI: SystemicInflammationResponse Index		
*: Student's T Testi		
** : Pearson Ki-kare Testi		
***: FisherExact Testi		

Ranson kriterlerine göre hafif ve şiddetli AP gruplarında çeşitli laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Serum ortalama glukoz, üre, kreatin, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, WBC ve NE düzeylerinin Ranson skoru şiddetli olan hastalarda hafif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,007; p=0,001; p=0,004; p=0,006; p=0,003; p<0,001).

Serum ortalama sodyum, albumin ve LY düzeylerininRanson skoru şiddetli olan hastalarda, hafif pankreatitlere göre anlamlı düzeyde daha düşük (p değerleri sırasıyla; p=0,036; p=0,009; p<0,001) olduğu, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, amilaz, lipaz, CRP, total kolesterol, trigliserit, HDL, IgG4, monosit, hematokrit, hemoglobin ve platelet düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 4.8: Ranson Kriterlerine Göre Hafif ve Şiddetli Akut Pankreatit Gruplarında Çeşitli Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler	Hafif (n=115)	Şiddetli(n=63)	p
	Mean ± SS	Mean ± SS	
Glukoz(mg/dl)	125,58 ± 51,49	168,32 ± 90,44	<0,001*
Üre (mg/dL)	29,24 ± 20,24	45,38 ± 36,81	0,001*
Kreatin (mg/dL)	0,78 ± 0,46	1,15 ± 0,75	<0,001*
Sodyum (mmol/L)	138,58 ± 3,03	137,50 ± 4,18	0,036*
Potasyum (mmol/L)	4,18 ± 0,41	4,23 ± 0,61	0,531**
Kalsiyum (mg/dL)	9,06 ± 0,56	8,90 ± 0,82	0,117*
Fosfor (mg/dL)	2,51 ± 1,51	2,80 ± 1,41	0,188*
T.Protein (g/L)	66,71 ± 8,40	66,24 ± 6,97	0,682*
Albumin (g/L)	41,11 ± 4,49	39,06 ± 6,36	0,009*
AST (U/L)	70,12 ± 71,89	321,95 ± 312,85	<0,001*
ALT (U/L)	88,80 ± 121,65	285,91 ± 263,66	<0,001*
LDH (U/L)	249,68 ± 83,83	464,66 ± 234,81	<0,001*
Amilaz (U/L)	1102,40 ± 1301,34	1337,06 ± 1095,58	0,195*
Lipaz (U/L)	1714,89 ± 1995,48	1949,80 ± 1334,10	0,369*
CRP (mg/L)	36,91 ± 76,13	45,07 ± 64,84	0,442*
ALP (U/L)	142,78 ± 122,15	199,76 ± 150,34	0,007*
GGT (U/L)	218,30 ± 287,82	370,54 ± 308,16	0,001*

T.Bilirubin (mg/dL)	1,53 ± 1,95	2,47 ± 2,64	0,004*
D. Bilirubin (mg/dL)	1,04 ± 1,66	1,83 ± 2,34	0,006*
T. Kolesterol (mg/dL)	153,04 ± 73,50	140,72 ± 95,63	0,309*
Trigliserit(mg/dL)	195,93 ± 323,45	153,60 ± 219,86	0,358*
LDL (mg/dL)	87,33 ± 42,99	88,49 ± 36,84	0,858*
HDL (mg/dL)	42,21 ± 18,48	43,08 ± 18,60	0,765*
Ig G4 (g/L)	1,06 ± 5,65	0,57 ± 1,55	0,473*
WBC (10³/µL)	10,32 ± 3,70	12,30 ± 4,80	0,003*
NE (10³/µL)	7,99 ± 3,68	10,35 ± 4,76	<0,001*
MO (10³/µL)	0,77 ± 1,19	0,85 ± 0,98	0,622*
LY (10³/µL)	1,59 ± 0,86	1,16 ± 0,57	<0,001*
HCT (%)	40,59 ± 4,60	40,42 ± 7,15	0,860*
HB (g/dL)	13,50 ± 1,80	13,41 ± 2,19	0,748*
PLT (10³/µL)	258,26 ± 84,30	257,11 ± 102,56	0,932*

*: Student's T Testi

AP grubundaki 21 hastada (%10,6) AKI gelişmiş olduğu görüldü. Hasta grubu AKI gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldı. AKI gelişen ve gelişmeyen AP gruplarında serum ADMA ve SDMA düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve mortalite ile ilişkili veriler Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Akut böbrek hasarı olan gruptaki hastaların yaş ortalamasının daha yüksek ve (p<0,001) eşlik eden komorbid hastalık varlığının daha yüksek oranda olduğu görüldü (p=0,021).

Ortalama serum SDMA düzeyinin AKI gelişen grupta daha yüksek olduğu görüldü. AKI gelişen grupta ortalama serum SDMA konsantrasyonu 0,29 ± 0,18 µmol/L iken AKI gelişmeyen grupta 0,16 ± 0,14 µmol/L idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Ortalama serum ADMA düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü. AKI gelişen hastalarda ortalama serum ADMA konsantrasyonu 0,12 ± 0,04 µmol/L olarak bulunurken, AKI gelişmeyen hastalarda 0,10 ± 0,06 µmol/L olarak bulundu, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,122).

Akut böbrek hasarı olan hastalarda ortalama Ranson ve BİSAP skorları NLR ve CRP düzeylerinin akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p=0,009; p=0,025). Gruplar arasında PIV, SII, SIRI, PLR, MO/HDL düzeyi ve mortalite oranları açısından fark olmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 4.9: AKI Gelişen ve Gelişmeyen Akut Pankreatit Gruplarında Serum Adma ve Sdma Düzeyleri, İnflamatuvar Belirteçler ve Mortalite ile İlişkili Veriler

Değişkenler	AKI Yok (n=178)	AKI Var (n=21)	p
	Mean± SS / n(%)	Mean ± SS / n(%)	
Yaş (yıl)	52,87 ± 16,44	65,38 ± 9,14	0,001*
Cinsiyet			
Erkek	84 (47,2)	8 (38,1)	0,429**
Kadın	94 (52,8)	13 (61,9)	
Komorbidite			
Yok	101 (56,7)	4 (19,0)	0,001**
Var	77 (43,3)	17 (81,0)	
Ranson	2,99 ± 1,18	4,52 ± 1,47	<0,001*
BİSAP	0,53 ± 0,92	2,28 ± 1,76	<0,001*
ADMA (µmol/L)	0,10 ± 0,06	0,12 ± 0,04	0,122*
SDMA(µmol/L)	0,16 ± 0,14	0,29 ± 0,18	0,003*
PIV(NEU*PLT*MO/LYM)	1813,25 ± 3147,96	4263,57 ± 7636,01	0,160*
Sİİ İNDEKSİ	2272,25 ± 3147,96	3795,94 ± 4167,68	0,115*
SİRİ İNDEKSİ	6,61 ± 10,40	17,50 ± 29,30	0,106*
PLR	236,14 ± 168,19	296,71 ± 216,11	0,132*
NLR	8,89 ± 9,12	14,38 ± 8,67	0,009*
MO/HDL	0,02 ± 0,04	0,09 ± 0,25	0,299*
CRP (mg/L)	34,54 ± 67,20	85,60 ± 94,64	0,025*
Exitus; n(%)			
Yok	176 (98,9)	19 (90,5)	0,056***
Var	2 (1,1)	2 (9,5)	

BİSAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin, PIV: PanImmuneInflammation Value, Sİİ: SystemicImmuneInflammation Index, SİRİ: SystemicInflammationResponse Index

*: Student's T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: FisherExact Testi

AP grubundaki hastaların ortalama hastane yatış süresi $7,46 \pm 7,42$ gündü, 30 hastanın (%15,1) 10 günden daha uzun süre hastanede yatarak tedavi gördüğü belirlendi. Hastalar hastane yatış süresi 10 günden daha kısa olan hastalar ve 10 gün ve daha fazla yatan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yatış süresi 10 gün ve daha fazla olan grupta ortalama yaşın daha yüksek ($p=0,027$), eşlik eden komorbid hastalık oranının daha fazla ($p=0,021$) ve ortalama Ranson ve BİSAP skorları, Sİİ, SİRİ, PLR ve NLR düzeylerinin yatış süresi kısa olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; $p=0,008$; $p=0,001$; $p=0,039$; $p=0,045$; $p=0,044$; $p=0,025$; $p=0,046$). Ayrıca 10 günden daha fazla yatan AP hastalarında AKİ gelişimi ve mortalite oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p=0,005$; $p=0,011$). AP'li

Hastalarda Yatış Süresi Göre Serum ADMA ve SDMA düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve mortalite ile ilişkili veriler tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10: Akut Pankreatitli Hastalarda Yatış Süresi Göre Serum ADMA ve SDMA düzeyleri, inflamatuvar belirteçler ve mortalite ile ilişkili veriler

Değişkenler	Yatış Süresi < 10 gün (n=169)	Yatış Süresi ≥ 10 gün (n=30)	P
	Mean± SS / n(%)	Mean ± SS / n(%)	
Yaş (yıl)	53,11 ± 16,47	60,23 ± 13,89	0,027*
Cinsiyet			
Erkek	80 (47,3)	12 (40,0)	0,458**
Kadın	89 (52,7)	18 (60,0)	
Komorbidite			
Yok	95 (56,2)	10 (33,3)	0,021**
Var	74 (43,8)	20 (66,7)	
Ranson	2,99 ± 1,05	4,06 ± 2,03	0,008*
BİSAP	0,52 ± 0,85	1,83 ± 1,91	0,001*
ADMA(µmol/L)	0,10 ± 0,06	0,10 ± 0,03	0,833*
SDMA (µmol/L)	0,16 ± 0,14	0,22 ± 0,19	0,115*
PIV(NEU*PLT*MO/LYM)	1615,13 ± 2570,44	4644,52 ± 7631,96	0,039*
Sİİ İNDEKSİ	2155,77 ± 2061,82	3994,94 ± 4743,40	0,045*
SİRİ İNDEKSİ	6,09 ± 8,32	17,16 ± 28,63	0,044*
PLR	225,60 ± 150,64	337,92 ± 254,36	0,025*
NLR	8,64 ± 7,82	14,11 ± 14,08	0,046*
MO/HDL	0,02 ± 0,04	0,07 ± 0,21	0,206*
Ig G4 (g/L)	0,92 ± 4,91	0,59 ± 1,84	0,717*
CRP (mg/L)	36,00 ± 69,46	62,14 ± 83,02	0,067*
AKI; n(%)			
Yok	156 (92,3)	22 (73,3)	0,005***
Var	13 (7,7)	8 (26,7)	
Exitus; n(%)			
Yok	168 (99,4)	27 (90,0)	0,011***
Var	1 (0,6)	3 (10,0)	

BISAP: Bedside Index of Severity in AcutePancreatitis, ADMA: Asimetrik DimetilArjinin, PIV: PanImmuneInflammation Value, SII: SystemicImmuneInflammation Index, SIRI: SystemicInflammationResponse Index

*: Student's T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: FisherExact Testi

Hastanede uzun yatış süresine etki eden faktörleri araştırmak için Univariate regresyon analizi yapıldı. AKI gelişimi, komorbidite varlığı, serum kreatin düzeyi, BISAP ve Ranson skorları, SIRI, PLR ve NLR düzeyleri uzun yatış süresini etkileyen risk faktörleri olarak belirlendi. Yapılan Univariate regresyon analizi sonuçlarına göre AKI gelişiminin uzun yatış riskini 4,364 kat (p=0,003); komorbidite varlığının uzun yatış riskini 2,568 kat (0,024); Serum

kreatinde 1 birimlik artış uzun yatış riskini 1,944 kat ($p=0,014$); BISAP skorunda 1 birim artış uzun yatış riskini 2,053 kat ($p<0,001$); Ranson skorunda 1 birim artış uzun yatış riskini 1,743 kat ($p<0,001$); SIRI düzeyinde 1 birim artış uzun yatış riskini 1,047 kat ($p=0,009$); PLR düzeyinde 1 birim artış uzun yatış riskini 1,003 kat ($p=0,003$) ve NLR düzeyinde 1 birim artışın uzun yatış riskini 1,053 kat ($p=0,007$) arttırdığı görüldü. Bu verilerle oluşturulan model uyumluydu (Nagelkerke 0,263; $p<0,001$). Tüm bu verilerle oluşturulan modelle yapılan multivariate regresyon analizi sonuçlarında BISAP skoru attıkça uzun yatış riskinin 1,640 kat arttığı saptandı ($p=0,022$). Regresyon analizi sonuçları Tablo 4.11’de özetlenmiştir.

Tablo 4.11: Uzun Yatış Süresine etki eden faktörler, Logistic Regresyon Analizi

	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 CI)	P	OR (%95 CI)	p
AKI	4,364 (1,626-11,713)	0,003	1,311 (0,296-5,801)	0,721
Komorbidite	2,568 (1,133-5,816)	0,024	1,603 (0,598-4,301)	0,348
Kreatin	1,944 (1,147-3,295)	0,014	0,769 (0,310-1,906)	0,571
BISAP	2,053 (1,52-2,766)	<0,001	1,640 (1,075-2,502)	0,022
Ranson	1,743 (1,296-2,345)	<0,001	1,204 (0,808-1,793)	0,362
SIRI	1,047 (1,011-1,083)	0,009	1,034 (0,998-1,072)	0,065
PLR	1,003 (1,001-1,005)	0,003	1,003 (0,998-1,072)	0,065
NLR	1,053 (1,014-1,093)	0,007	0,939 (0,844-1,044)	0,244
Constant				<0,001

Cox&Snell R Square: 0,150, Nagelkerke R Square: 0,263, Accuracy: %86,9

Mortaliteye etki eden faktörleri araştırmak için logistic regresyon analizi yapıldı. Olası risk faktörleri olarak AKI gelişimi, serum kreatin, BISAP ve Ranson skorları, serum PLR verilerinin dahil edildiği Univariate regresyon analizi sonucunda AKI gelişimin mortaliteyi 9,263 kat ($p=0,030$); serum kreatin değerinde 1 birimlik artışın mortaliteyi 2,425 kat ($p=0,011$); BISAP skorunda 1 birim artışın mortaliteyi 4,144 kat ($p=0,002$); Ranson skorunda 1 birim artışın mortaliteyi 2,165 kat ($p=0,003$) ve PLR düzeyinde 1 birim artış ise mortaliteyi 1,004 kat ($p=0,016$) arttırdığı saptandı. Bu verilerle oluşturulan model uyumluydu (Nagelkerke 0,533; $p=0,001$). BISAP düzeyinin 1 birim artmasının mortalite riskini 3,642 kat arttırdığı tespit edildi ($p=0,014$). Regresyon analizi sonuçları Tablo 4.12’de özetlenmiştir.

Tablo 4.12: Mortaliteye Etki Eden Faktörler, Logistic Regresyon Analizi

	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 CI)	P	OR (%95 CI)	p
AKI gelişimi	9,263 (1,233-69,571)	0,030	0,941 (0,058-15,316)	0,966
Kreatin	2,425 (1,229-4,785)	0,011	0,781 (0,285-5,304)	0,781
BISAP	4,144 (1,671-10,128)	0,002	3,642 (1,305-10,167)	0,014
Ranson	2,165 (1,301-3,602)	0,003	1,066 (0,540-2,104)	0,854
PLR	1,004 (1,001-1,008)	0,016	1,001 (0,996-1,006)	0,666
Constant				0,001

Cox&Snell R Square: 0,095, Nagelkerke R Square: 0,533, Accuracy: %98,0

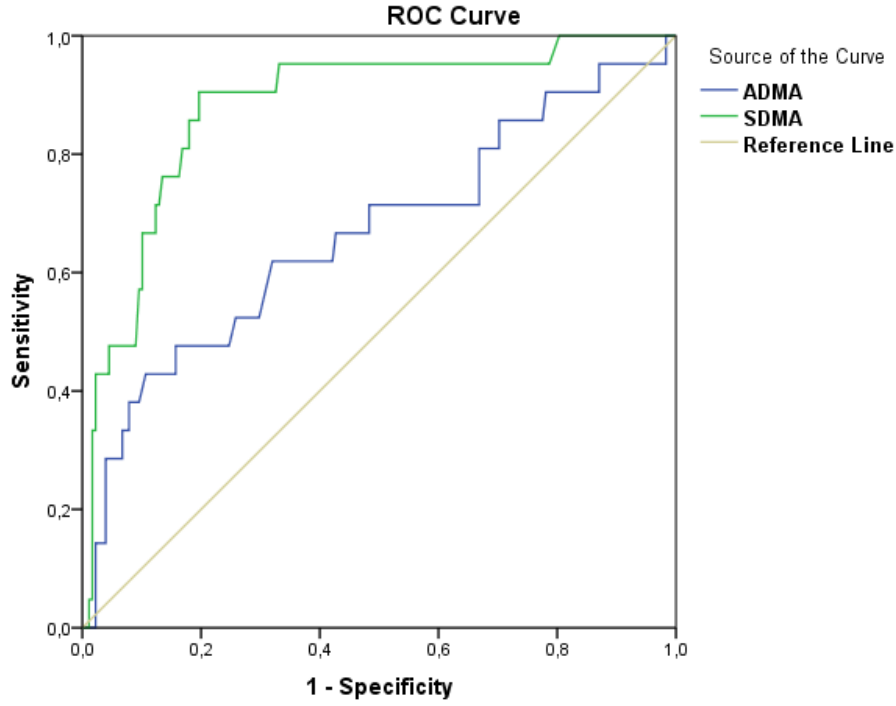
Serum ADMA ve SDMA düzeyleri, SIRI, SII, PIV, PLR ve NLR parametrelerinin AKI gelişimini öngörmedeki performansı değerlendirmek için ROC eğrisi analizleri yapıldı. ROC analizlerinin sonuçları Tablo 4.13’de verilmiştir.

Tablo 4.13: ADMA, SDMA, SIRI, SII, PIV ve NLR Parametrelerinin AKI gelişimini öngörmedeki performansları, ROC Analiz Tablosu

	ADMA	SDMA	SIRI	SII	PIV	NLR
Cut-off	≥0,098	≥0,178	≥6,600	≥1789,06	≥1354,89	≥9,343
AUC (%95 CI)	0,665 (0,526- 0,804)	0,880 (0,802- 0,959)	0,759 (0,669- 0,850)	0,663 (0,540- 0,786)	0,696 (0,575- 0,817)	0,735 (0,640- 0,831)
Duyarlılık (%95 CI)	66,67 (43,03- 85,41)	85,71 (63,66- 96,95)	71,43 (47,82- 88,72)	66,67 (43,03- 85,41)	66,67 (43,03- 85,41)	71,43 (47,82- 88,72)
Özgüllük (%95 CI)	55,62 (48,00- 63,05)	80,90 (74,34- 86,39)	7303 (65,88- 79,40)	59,55 (51,95- 66,83)	64,61 (57,10- 71,62)	69,66 (62,34- 76,32)
PPV (%95 CI)	15,05 (11,16- 20,00)	34,62 (27,19- 42,88)	23,81 (17,86- 31,00)	16,28 (12,04- 21,64)	18,18 (13,40- 24,19)	21,74 (16,37- 28,28)
NPV (%95 CI)	93,40 (88,39- 96,33)	97,96 (94,38- 99,28)	95,59 (91,63- 97,72)	93,81 (89,10- 96,56)	94,26 (89,88- 96,81)	95,38 (91,26- 97,61)
Doğruluk Oranı (%95 CI)	56,78 (49,59- 63,77)	81,41 (75,29- 86,56)	72,86 (66,12- 78,91)	60,30 (53,14- 67,15)	64,82 (57,76- 71,44)	69,85 (62,96- 76,14)

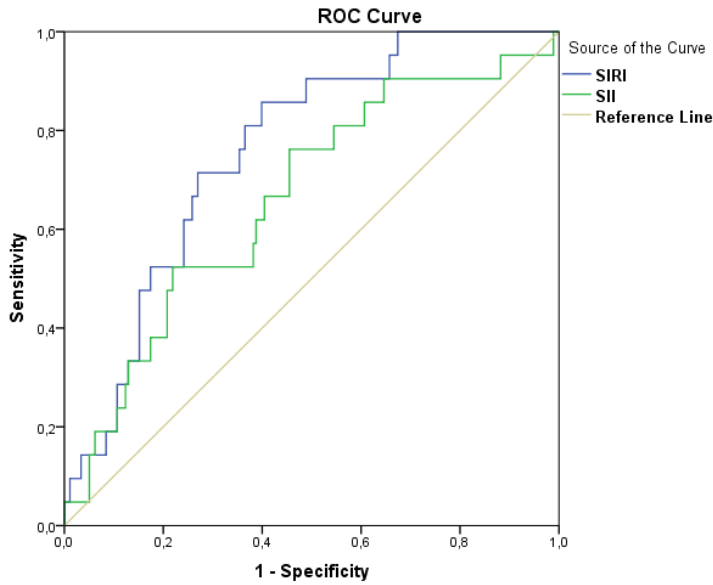
CI: Güven Aralığı, **AUC:** Area Under theCurve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer

Serum ADMA konsantrasyonu için 0,098µmol/L ve daha büyük değerlerin AKI gelişen hastaları %66,65sensivite ve %55,62spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,014). Serum SDMA konsantrasyonu için 0,178 µmol/L ve daha büyük değerlerin AKI gelişen hastaları %85,71sensivite ve %80,90spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,014) (Şekil 4.1).



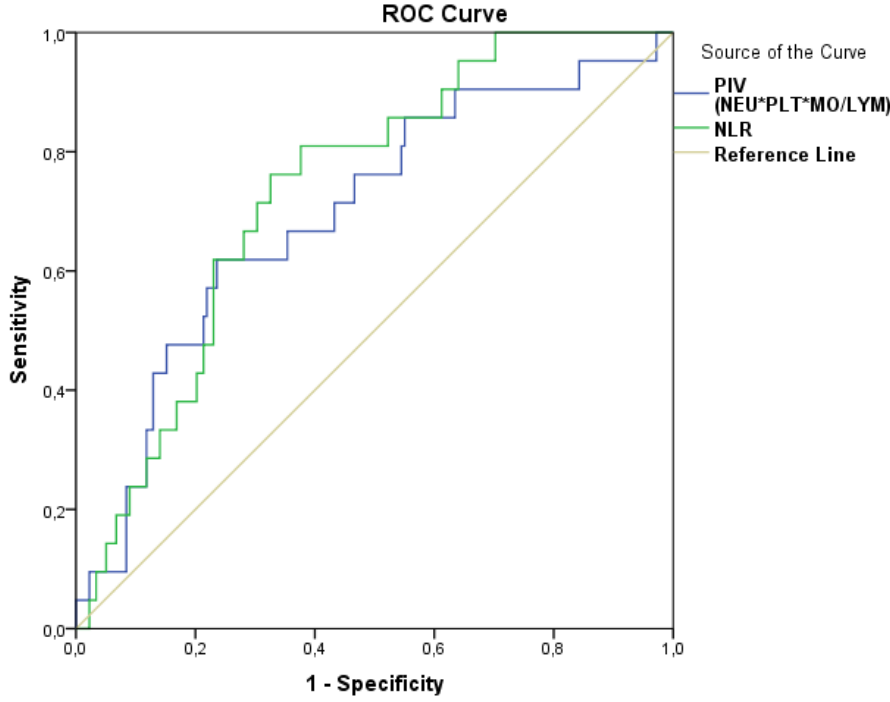
Şekil 4.1: Serum ADMA ve SDMA konsantrasyonları ve AKI İçin ROC Eğrisi

SIRI için 6,600 ve daha büyük değerlerin AKI gelişen hastaları %71,43 sensivite ve %73,03 spesifite ile öngörebileceği belirlendi ($p < 0,001$). SII için 1789,06 ve daha büyük değerlerin AKI gelişen hastaları %66,30 sensivite ve %59,55 spesifite ile öngörebileceği belirlendi ($p = 0,015$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: SIRI, SII ve AKI İçin ROC Eğrisi

PIV için 1354,89 ve daha büyük değerlerin AKI gelişen hastaları %66,67 sensivite ve %64,61 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,003). NLR için 9,343 ve daha büyük büyük değerlerin AKI gelişen hastaları %71,43 sensivite ve %69,66 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p<0,001) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: PIV, NLR ve AKI için ROC Eğrisi

Serum SDMA düzeyi, SIRI, SII, PIV, PLR ve NLR parametrelerinin Ranson kriterlerine göre şiddetli AP'si olan hastaları belirlemedeki performansı değerlendirmek için ROC eğrisi analizleri yapıldı. ROC analizlerinin sonuçları Tablo 24'te verilmiştir.

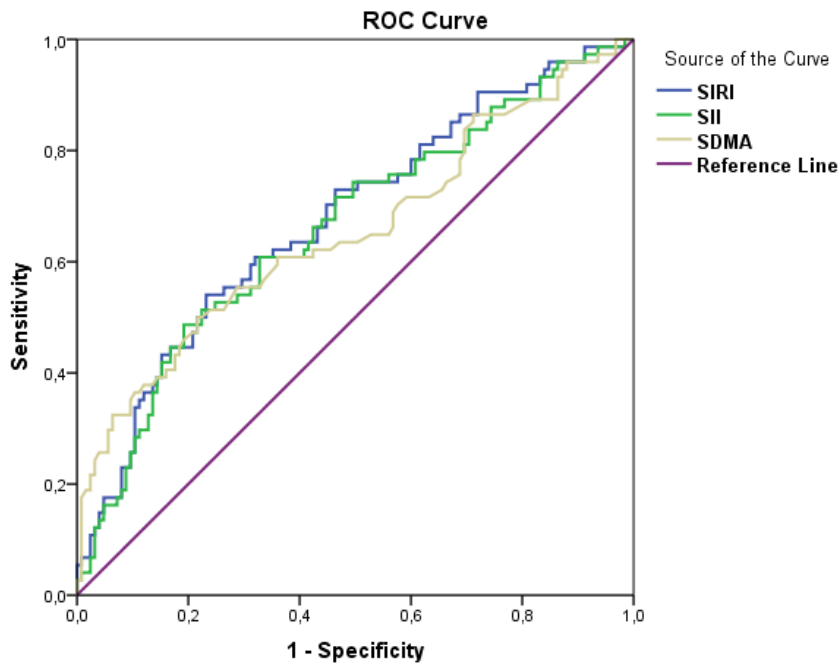
Tablo 4.7: SDMA, SIRI, SII, PIV, NLR ve PLR parametrelerinin Ranson kriterlerine göre şiddetli akut pankreatit hastalarını öngörmedeki performansı, ROC Analiz Tablosu

	SDMA	SIRI	SII	PIV	PLR	NLR
Cut-off	≥0,1505	≥4,082	≥1586,23	≥937,57	≥192,10	≥6,08
AUC (%95 CI)	0,653 (0,571- 0,736)	0,676 (0,598- 0,754)	0,661 (0,582- 0,741)	0,656 (0,576- 0,736)	0,623 (0,541- 0,704)	0,685 (0,608- 0,761)
Duyarlılık (%95 CI)	60,81 (48,77- 71,96)	63,51 (51,51- 74,40)	62,16 (50,13- 73,19)	63,51 (51,51- 74,40)	62,16 (50,13- 73,19)	68,92 (57,10- 79,17)
Özgüllük (%95 CI)	63,20 (54,11- 71,65)	61,60 (52,48- 70,16)	59,20 (50,05- 67,90)	58,40 (49,25- 67,15)	56,80 (47,64- 65,63)	60,00 (50,86- 68,66)
PPV (%95 CI)	49,45	49,47	47,42	47,47	46,00	50,50

	(42,17- 56,75)	(42,50- 56,47)	(40,63- 54,31)	(40,82- 54,22)	(39,44- 52,70)	(43,93- 57,04)
NPV (%95 CI)	73,15 (66,56- 78,85)	74,04 (67,20- 79,88)	72,55 (65,60- 78,55)	73,00 (65,92- 79,08)	71,72 (64,58- 77,90)	76,53 (69,29- 82,49)
Doğruluk Oranı (%95 CI)	62,31 (55,18- 69,07)	62,31 (55,18- 69,07)	60,30 (53,14- 67,15)	60,30 (53,14- 67,15)	58,79 (51,62- 65,71)	63,32 (56,21- 70,02)

CI: Güven Aralığı, **AUC:**Area Under theCurve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer

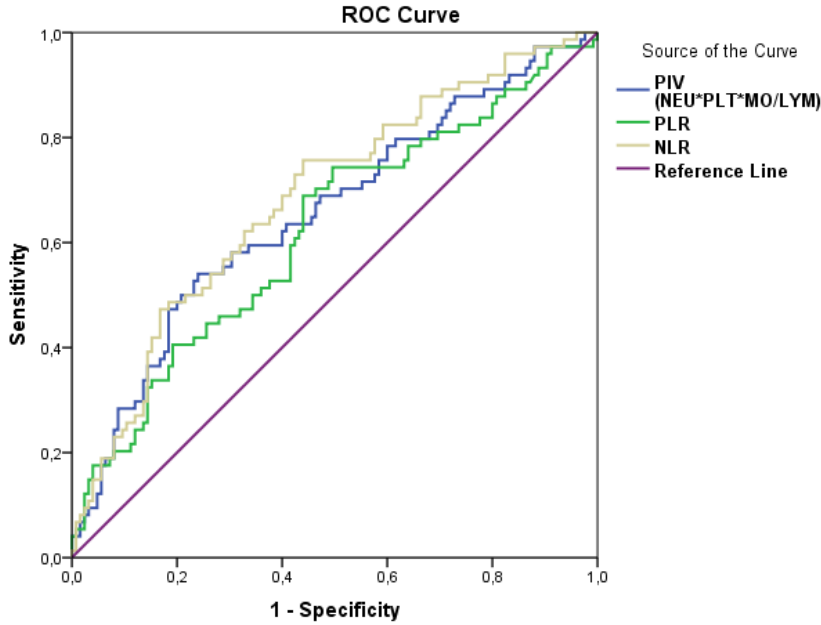
Serum SDMA düzeyi için 0,1505 ve daha büyük değerlerin Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit olarak değerlendirilen hastaları %60,81sensivite ve %63,20spesifite ile öngörebileceği belirlendi ($p<0,001$). SIRI için 4,082 ve daha büyük değerlerin Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit olarak değerlendirilen hastaları %63,51sensivite ve %61,60spesifite ile öngörebileceği belirlendi ($p<0,001$). SII için 1586,23 ve daha büyük değerlerin Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit olarak değerlendirilen hastaları %62,16sensivite ve %59,20spesifite ile öngörebileceği belirlendi ($p<0,001$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: SIRI, SII, SDMA ve Ranson kriterlerine göre şiddetli AP için ROC Eğrisi

PIV için 937,57 ve daha büyük değerlerin Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit olarak değerlendirilen hastaları %63,51 sensitivite ve %58,40 spesifite ile öngörebileceği belirlendi ($p<0,001$). PLR için 192,10 ve daha büyük değerlerin Ranson kriterlerine göre

şiddetli pankreatit olarak değerlendirilen hastaları %62,16 sensivite ve %56,80 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,004). NLR için 6,08 ve daha büyük değerlerin Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit olarak değerlendirilen hastaları %68,92 sensivite ve %60,00 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p<0,001) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: PIV, PLR, NLR ve Ranson kriterlerine göre şiddetli AP için ROC Eğrisi

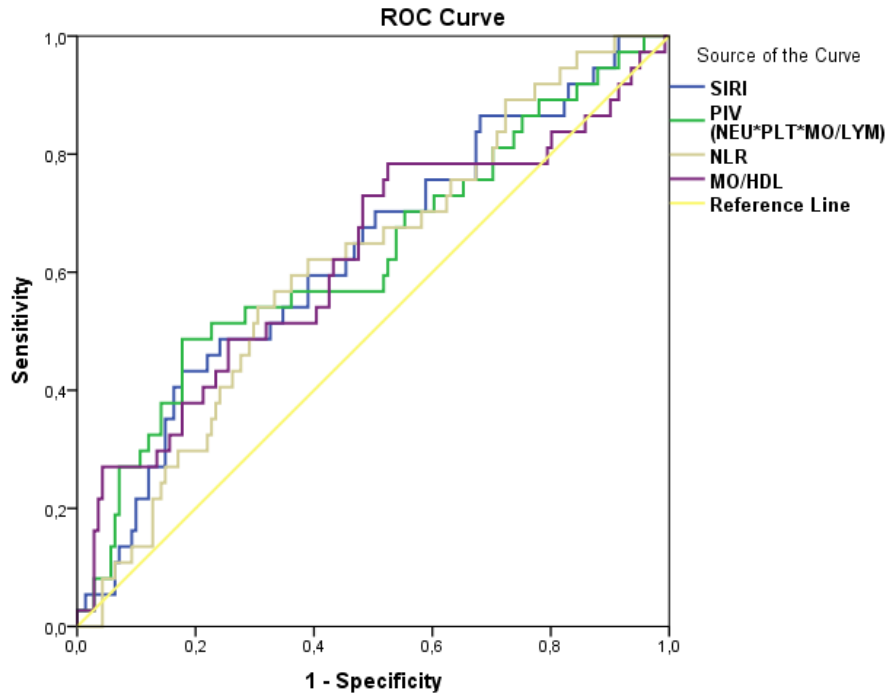
SIRI, PIV, NLR ve MO/HDL parametrelerinin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP olarak sınıflanan hastaları belirlemedeki performansı değerlendirmek için ROC eğrisi analizleri yapıldı. ROC analizlerinin sonuçları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: SIRI, PIV, NLR ve MO/HDL Parametrelerinin Atlanta Sınıflandırmasına Göre Orta-Şiddetli Pankreatit İçin ROC Analiz Tablosu

	SIRI	PIV	NLR	MO/HDL
Cut-off	≥3,937	≥1191,68	≥7,265	≥0,0156
AUC (%95 CI)	0,629 (0,526-0,731)	0,627 (0,519-0,735)	0,615 (0,517-0,713)	0,621 (0,511-0,731)
Duyarlılık (%95 CI)	65,12 (49,07-78,99)	58,14 (42,13-72,99)	58,14 (42,13-72,99)	53,49 (37,65-68,82)
Özgüllük (%95 CI)	53,85 (45,69-61,85)	62,82 (54,73-70,41)	58,97 (50,83-66,78)	60,90 (52,77-68,60)
PPV (%95 CI)	28,00 (22,77-33,90)	30,12 (23,74-37,38)	28,09 (22,17-34,88)	27,38 (21,15-34,64)
NPV (%95 CI)	84,85 (78,40-89,62)	84,48 (78,96-88,77)	83,64 (77,83-88,16)	82,61 (77,10-87,02)
Doğruluk Oranı (%95 CI)	56,28 (49,09-63,28)	61,81 (54,67-68,59)	58,79 (51,62-65,71)	59,30 (52,12-66,19)

CI: Güven Aralığı, **AUC:**Area Under theCurve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer

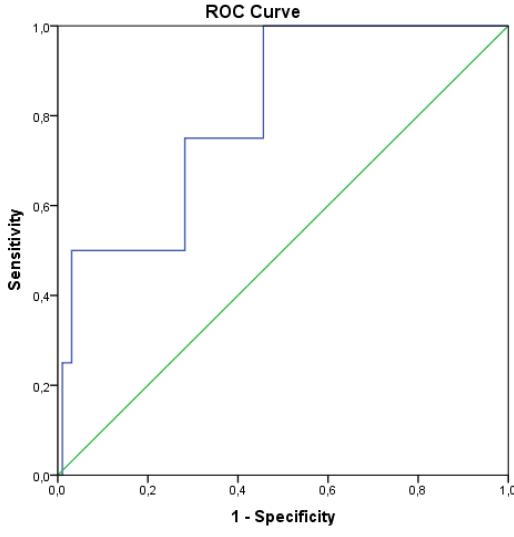
SIRI için 6,600 ve daha büyük değerlerin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP olarak sınıflanan hastaları %71,43 sensivite ve %73,03 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,016). PIV için 1354,89 ve daha büyük değerlerin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP olarak sınıflanan hastaları %66,67 sensivite ve %64,61 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,018). NLR için 9,343 ve daha büyük değerlerin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP olarak sınıflanan hastaları %71,43 sensivite ve %69,66 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,032). MO/HDL oranı için 9,343 ve daha büyük değerlerin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP olarak sınıflanan hastaları %71,43 sensivite ve %69,66 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,023) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: SIRI, PIV, NLR, MO/HDL parametrelerinin Atlanta sınıflandırmasına göre orta ve şiddetli AP için ROC Eğrisi

PLR'nin AP hastalarında mortalite gelişimini öngörmekteki performansını değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. PLR için 246,59 ve daha büyük değerlerin AP

hastalarında mortaliteyi %75,00 (17,41-99,37) sensivite ve %71,79 (64,92-77,99) spesifite ile öngörebileceği belirlendi (p=0,037; AUC:0,805 (0,620-0,990)) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: PLR Parametresinin Mortalite İçin ROC Eğrisi

5.TARTIŞMA

Akut pankreatit klinikte sık karşılaşılan, hafif seyirli klinik tablolardan yaşamı tehdit eden şiddetli hastalığa kadar geniş bir spektrumda seyredabilen, çeşitli morbiditelere ve mortaliteye neden olabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Akut pankreatit hastalarında hastalığın gidişatını öngörebilmek, riskli hastaları belirlemek çok önemlidir ve bu amaçla bir çok laboratuvar tetkiki, çeşitli serum belirteçleri ve bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bugün için akut pankreatit hastalarında prognozu öngörebilen ideal bir yöntem mevcut değildir.

Bu çalışmada N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine akut pankreatit tanısı ile yatırılan hastalarda yatışının birinci gününde serum ADMA ve SDMA düzeyinin ölçülerek çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler ve hasta ilişkili sonuçlarla ilişkisinin araştırılması amaçlandı. İkincil amaç olarak basit kan tetkikleri kullanılarak hesaplanabilen NLR, PLR, SII, SIRI, PIV ve MO/HDL oranı gibi inflamatuvar belirteçlerin de aynı hasta grubunda hesaplanarak akut pankreatit ilişkili klinik, laboratuvar parametreler ve hasta ilişkili sonuçlarla ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

ADMA daha önce de açıklandığı gibi nitrik oksit sentezin yarışmalı inhibitörüdür. Stereoizomeri ise SDMA'dır. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada ADMA'nın endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda rol aldığı ve belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (126).Yapılan çalışmalarda serum ADMA düzeyinin son dönem böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği , kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Diyabet, preeklampsi ve aterosklerotik hastalıklar, inflamasyon ve inflamatuvar hastalıklar, sepsis, akciğer hastalıkları ve koroner kalp hastalıkları gibi hastalıklarda ölüm ve çeşitli kardiyovasküler komplikasyonların gelişimini öngörebileceği bildirilmiştir (2).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı 54,19±16,27 yıl ve hastaların %53,8'i (n=107) kadındı. Akut pankreatitin en sık nedeninin safra taşları olduğu ve safra taşlarının 40-50'li yaşlarda kadınlarda daha sık görüldüğü göz önüne alınırsa çalışma grubundaki yaş ve cinsiyet dağılımının literatürle uyumlu olduğu düşünülebilir. Nitekim Bardakçı ve arkadaşlarının yaptıkları 159 akut pankreatit hastasını içeren bir çalışmada hastaların %61'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. 2015 yılında Nesvaderani ve arkadaşlarının

932 akut pankreatit tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların 470'inin kadın (%50,4) olduğu bildirilmiştir (127).

Çalışmamızda akut pankreatit hastalarının % 67,3'ünün (n=134) biliyer nedenli olduğu tespit edilmiştir. Yukarıda da vurgulandığı gibi ülkemizde ve dünyada akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıdır ve literatürde akut pankreatit hastalarında safra taşı prevalansı %40- 50 civarında bildirilmiştir (128).

Çalışmamızda akut pankreatit hastalarının ortalama servis yatış süresi $7,46 \pm 7,42$ gün olarak tespit edilmiştir. Hastaların %84,9'ü 10 günden daha kısa süre hastanede yatarken %4 hastada yoğun bakım yatışı ihtiyacı olmuştur. Şiddetli pankreatitlerin ortalama yatış süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yatış süreleri de literatürle uyumludur. Girgin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada akut pankreatitli hastaların ortalama hastanede yatış süreleri 11,8 gün olarak (şiddetli akut pankreatit hastaları için 14,8 gün ve hafif akut pankreatit hastaları için 9,8 gün) bildirilmiştir (129).

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları arasında akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, nekrotizan ve duvarlı nekroz yer alır (130). Çalışma grubumuzdaki hastaların %74,4'ünde (n=148) herhangi bir komplikasyon gelişmediği, %15,6'sında (n=31) lokal komplikasyonlar ve %10,0'unda (n=20) ide sistemik komplikasyonlar geliştiği belirlendi. Lokal komplikasyonlar değerlendirildiğinde hastaların 18'inde peripankreatik sıvı, 11'inde psödokist, 7'sinde nekrotizan pankreatit ve 2'sinde wall of nekroz mevcuttu. Çalışmamızda akut pankreatit hastalarında mortalite oranı %2 olarak tespit edildi. Literatürde çeşitli çalışmalarda akut pankreatitte mortalite oranı %2,1 ile %7,8 arasında olduğu ve son yıllarda mortalite oranında azalma olduğu bildirilmiştir (131). Bu durum sağlık hizmetine ulaşım imkanlarının iyileşmesi, hastalara acil serviste destekleyici tedavilerinin hızlıca başlanması ve zaman içerisinde hastanede hasta bakım hizmetlerinin iyileşmesi ile ilişkili olabilir. Kaplan, M ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada 192 akut pankreatit hastasında gelişen komplikasyonlar: %8,9 akut böbrek yetmezliği, %4,2, abse, %5,2 sepsis, %4,7 psödokist, %1,6 asit, %2,6 hematoma ve %3,1 kolanjit gelişimi olarak bildirilmiştir (132). Aynı çalışmada hastaların %79,7'sinde ödematöz tip, %20,3'ünde nekrotizan akut pankreatit saptanırken hastane içi mortalite oranı %19,8 olarak bulunmuş ve nekrotizan pankreatit tipi, orta şiddetli ve şiddetli Atlanta sınıflandırması ve toplam Ranson skoru mortalitenin bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Bizim

çalışmamızda da Ranson skorunun mortalite ile ilişkili olduğu ve Ranson skorunda 1 birim artış mortaliteyi 2,165 kat ($p=0,003$) arttırdığı tespit edildi.

Çalışmamız literatürde akut pankreatit hastalarında serum ADMA ve SDMA düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada akut pankreatit hastalarında serum ADMA düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ($p<0,001$) ve serum SDMA düzeyinin kontrol ve hasta gruplarında anlamlı şekilde farklılık göstermediği ($p>0,05$) görülmüştür. Literatürde inflamasyonla seyreden çeşitli hastalıklarda serum ADMA ve SDMA düzeylerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Zoccali ve arkadaşları inflamasyonun serum ADMA düzeyi üzerindeki etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, bakteriyel enfeksiyonu olan bir dizi hastada akut inflamasyonun klinik başlangıcında ve akut süreç azaldıkça serum ADMA'nın plazma konsantrasyonunun zaman içerisindeki seyrini incelemişlerdir. İnflamasyonun akut fazı sırasında hastalarda çok yüksek düzeyde C-reaktif protein (CRP), interlekin-6 (IL-6), prokalsitonin ve nitrotirozin görüldüğünü bildirmişlerdir. Eş zamanlı plazma ADMA konsantrasyonu sağlıklı deneklerdekine benzerken, SDMA seviyelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Aynı zamanda SDMA konsantrasyonu ile kreatinin arasında doğrudan ilişki olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon çözüldüğünde serum ADMA konsantrasyonunun $0,62\pm 0,23$ 'ten $0,80\pm 0,18$ mikromol/l'ye yükselirken SDMA konsantrasyonunun değişmeden kaldığı izlenmiştir. ADMA/SDMA oranındaki değişikliklerin, inflamatuvar sitokinlerin ADMA'nın yıkımını aktive ettiği hipoteziyle uyumlu olduğu saptanmıştır (133). İnsanlarda kısa süreli, intravenöz E.coli endotoksin uygulaması sağlıklı gönüllülerde ADMA'yı artırmazken sistemik plazma ADMA seviyelerinin endotoksemili bir sıçan modelinde lipopolisakkaritin (LPS) sürekli infüzyonu sırasında azaldığı bildirilmiştir (134). Bugüne kadar enfeksiyon nedeniyle aktif inflamasyonu olan hastalarda plazma ADMA'ya ilişkin uzunlamasına, kapsamlı bir gözlem yapılmamıştır. NO'nun savunma özelliklerinin aşırı nitro-oksidatif stresin oluşturduğu riske ağır basıp basmadığı ve ADMA'nın bu süreci modüle edip etmediği hala bilinmemektedir. Hücre içi proinflamatuvar sitokinlerin ADMA ile indüklenebilir NO sistemi üzerinde ikili bir etkisi olduğu, IL-1'in bir yandan doza bağlı olarak indüklenebilir NO sentaz enzimini uyarırken, diğer yandan ADMA düzeylerini düşürme eğilimi gösteren paralel bir DDAH aktivasyonunu belirlediği düşünülmektedir (135).

İnsanlardaki klinik durumu taklit eden, LPS'li sıçanlarda yapılan bir deneyde, ADMA, endotoksinemili sıçanlarda, kontrol hayvanlarına göre önemli ölçüde daha düşük izlenmiştir (135). Şaşırtıcı bir şekilde, bu çalışmada azalan ADMA seviyeleri, LPS infüzyonu sırasında

böbrek fonksiyonu azaldığı için artan renal eliminasyona bağlanamamış. Benzer şekilde, inflamasyonun akut fazı sırasındaki düşük ADMA düzeylerinin, böbrek fonksiyonunda akut bir bozukluğu belgeleyen yüksek kreatinin düzeyleriyle çakıştığını bulmuşlar. Her ne kadar böbrek ADMA'yı düzenleyen ana organ olmasa da, azalmış böbrek fonksiyonu ADMA'yı azaltmaktan çok yükseltme eğiliminde olması beklenirken tam tersi sonuçlar ettikleri gözlemlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda endotel hücresindeki TNF- α 'nın hücre içi bu enzimin ekspresyonunu değiştirmeden DDAH aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (136). Ancak sitokinler düz kas hücrelerinde (eNOS yerine iNOS eksprese eden a-hücresel türler) hem DDAH aktivitesini hem de ekspresyonunu uyararak kültür ortamının ADMA içeriğindeki azalmayı belirledikleri gösterilmiştir(137). Bu nedenle, hastalarda inflamasyon sırasındaki çok yüksek sitokin seviyelerinin, DDAH aktivitesini artırarak ADMA seviyelerini baskıladığı ve bu baskılamının, inflamatuvar süreç yatıştıkça tersine döndüğü olası görüldüğünü kaydetmişlerdir. Zocca ve arkadaşlarının(133) yaptığı çalışmada DDAH aktivitesinin kaba bir göstergesi olan ADMA/SDMA oranının, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreç çözüldüğünde belirgin şekilde arttığı yönündeki tespitleri ile de uyumlu görülmüştür. Bununla birlikte, başka alternatif hipotezlerde öngörülebilir (138). Yine Ueda ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada ADMA-DAH sisteminin sitokin kaynaklı NO üretimini düzenleyip düzenlemediğini belirlemek için kültürlenmiş sıçan düz kas hücreleri interlökin-1 beta'ya (IL-1beta) maruz bırakılmıştır. Bu çalışmada IL-1 betanın doza bağlı olarak yalnızca iNOS'u değil aynı zamanda DDAH ekspresyonunu ve enzim aktivitesini de uyardığı ve nu duruma NO metabolitinde artış ve ADMA düzeyinde azalmanın eşlik ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada bir DDAH inhibitörünün (4124W, 5 mmol/L), IL-1 beta ile uyarılan düz kas hücrelerinde ADMA üretimini artırdığı ve NO sentezini azalttığı bildirilmiş, ADMA-DAH sistemi, insan damar hastalıklarında inflamasyon aracılı NO üretiminin başka bir düzenleyici mekanizması olabileceği düşünölmüştür (137). Lapichino ve arkadaşları sepsis hastalarında endojen nitrik oksit inhibitörlerinin farklı ardışık günlerde düzeylerini araştırmışlar ve mortal seyreden grupta ADMA/SDMA oranının azaldığını bildirmişler ve ADMA'nın katabolizmasının inflamasyonla aktive olduğu sonucuna varmışlardır (139).

Literatürde serum ADMA düzeyleri birçok hastalıkta çalışılmıştır. Sydow ve ark. Yaptıkları bir çalışmada 980 sağlıklı yetişkinde BMI \geq 40 olan hastaların, sınıf I obezitesi olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek ADMA konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermişlerdir (140). Baldane ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada serum ADMA, SDMA ve L-NMMA düzeylerinde H.pylori eradikasyon tedavisi sonrasında, tedavi

öncesine göre anlamlı düzeylerde azalma olduğu bildirilmiştir (141). Haşimi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda serum ADMA,SDMA ve L-NMMA düzeyleri incelenmiş ve ADMA, SDMA ve L-NMMA'nın ağır COVID-19 hastalarında hafif-orta şiddetteki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (142). Bir başka çalışmada Winkler ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis hastalarında sepsisin şiddeti ile orantılı olarak plazma ADMA ve SDMA düzeylerinde artış olduğunu bildirmişler ve sepsise bağlı mortalitenin NO biyoyararlanımındaki azalma ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (143).

Akut pankreatit hastalarında akut böbrek hasarı ortaya çıkabilmektedir. Retrospektif, gözlemsel bir çalışmada Devani ve arkadaşları akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatırılan 3.466.493 hastada genel AKI prevalansının %7,9 olduğunu bildirmişlerdir (144). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit hastalarının %10,6'sında (n=21) akut böbrek hasarı (AKI) geliştiği saptandı. Akut pankreatit hastalarında AKI gelişiminde hipovolemi, inflamasyon, nekroz gelişen pankreastan salınan toksinler ve inflamatuvar sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir (145).

Bizim çalışmamızda Akut böbrek hasarı olan hastalarda SDMA düzeyi $0,29 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunurken, akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalarda $0,16 \pm 0,14$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Akut böbrek hasarı gelişen grupta SDMA düzeyindeki artış, akut böbrek hasarı gelişmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Akut böbrek hasarı olan hastalarda ADMA düzeyi $0,12 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunurken, akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalarda $0,10 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Akut böbrek hasarı gelişen grupta ADMA düzeyi, akut böbrek hasarı gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark belirlenmemiştir ($p=0,122$). AKI gelişen hastalarda serum SDMA düzeyinin yüksek olmasının renal atımda olan azalma ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Daha önce de belirtildiği gibi serumdaki SDMA'nın neredeyse tamamına yakını renal yolla atılmaktadır. Oysa ADMA'nın yalnızca %20 kadarı idrarla atılırken ADMA eliminasyonu için alternatif metabolik yollar da mevcuttur. ADMA dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile dimetilamine ve L-sitrüline hidrolize olur. DDAH, dokularda ve hücre içinde ADMA düzeylerini düzenleyen anahtar enzimdir ve ağırlıklı olarak böbrek, beyin, pankreas ve karaciğerde eksprese edilir. Vücudumuzda üretilen ADMA'nın %20si idrar yolu ile atılır. Ancak SDMA'nın eliminasyonu büyük oranda idrar atılımına bağlıdır (146).

1992'de Leone ve ark. hemodiyalizdeki son dönem böbrek yetmezliği hastalarında serum ADMA düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (147). Tripepi ve ark. , hemodiyaliz alan 225 hastadan oluşan bir kohortta, inflamasyonun biyobelirteçleri ile ADMA arasında bir etkileşim olduğu, dolayısıyla hem ADMA hem de C-reaktif proteinin (CRP) yüksek olduğu grupta mortalitenin daha yüksek olduğu bildirmişlerdir. KBH hastalarında inflamasyon çok faktörlü bir sorundur (148). Bu nedenle hem diyalizle ilgili faktörler hem de diyalizden bağımsız faktörler CRP, IL-1, IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini veya salınımını uyararak inflamasyonu tetikleyebilir.

Çalışmamızda ADMA değeri için 0,098 ve daha büyük değerlerin AKI tanısını %66,65 duyarlılık ve %55,62 özgüllük ile öngörebileceği belirlendi ($p=0,014$). SDMA değeri için 0,178 ve daha büyük değerlerin AKI tanısını %85,71 duyarlılık ve %80,90 özgüllük ile öngörebileceği belirlendi ($p=0,014$).

Glukoz, üre, kreatin, AST, ALT, LDH, amilaz, lipaz, CRP, ALP, GGT total bilirubin, direk bilirubin, Wbc, nötrofil (NE) ve ölçümlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamızda serum glukoz düzeyinin akut pankreatit hastalarında kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Strese bağlı glukoz yüksekliği, bilinen diyabetes mellitus hastalığı olmayan kişilerde akut hastalık geçirme durumunda gelişen kan şekereinde geçici yükselme ile karakterize metabolik durumdur. Stres hormonlarından başta kortizol olmak üzere glukagon, büyüme hormonu, epinefrin, glukoneogenezis ve glikojenolizi artırarak hiperglisemiye yol açmaktadır. Hastanede yatan hastalarda katabolik hormonların ve hepatik glukoneogenezin artması, ayrıca periferik ve hepatik insülin direnci nedeniyle hiperglisemi görülebilmektedir. Hiperglisemi, stresin karakteristik bir bulgusudur. Yine intravenöz dekstroz tedavisinin verilmesi de hiperglisemiye neden olabilir (149). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit hastalarında glukoz yüksekliğinin nedeninin stres hormonlarının etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda serum transaminazları, ALP, GGT ve bilirubin değerlerinin de hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da akut pankreatit hastalarında beklenen bir durumdur. Etyolojide en sık safra taşlarının yer almasının yanında akut pankreatit'de asiner hücrelerde meydana gelen hasar sonucu salgılanan inflamatuvar

mediatörlerin serum transaminazlarını yükseltmesi hasta grubundaki serum transaminaz, ALP, GGT ve bilirubin yüksekliğine neden olan faktörlerdir.

Çalışmamızda serum CRP değerinin akut pankreatit hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olduğunu buldu. CRP inflamasyon ve enfeksiyon belirteçidir ve inflamatuvar süreçlerin düzenleyicisidir. Akut pankreatitte de yoğun bir inflamasyonun var olması nedeniyle serum CRP düzeyinin artması beklenen bir bulgudur. İnflamatuvar olaylarda üretimi artan IL-6, IL-8 gibi sitokinler ve TNF- α , CRP üretimini indüklemektedir (150). Yapılan çalışmalarda akut pankreatit şiddeti arttıkça IL-6 ve CRP düzeylerinde artış olduğu ve hastanede yatış süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (151). Bizim çalışmamızda da CRP düzeyinin akut pankreatit şiddeti ile ilişkili olduğu görüldü.

Çalışmamızda serum albümin düzeylerinin akut hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görüldü. Albümin kantitatif olarak en önemli plazma proteini olup karaciğerde sentezlenir. Vücut sıvılarında yaklaşık 300-500 g albümin bulunur ve yetişkin karaciğeri normal şartlarda günde yaklaşık 15g albümin sentezler. Yarı ömrü 20 gün kadardır. Hipoalbuminemi; inflamasyon, nefrotik sendrom, malnütrisyon, malarbsorbsiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, GİS kayıpları, yanık, hamilelik, aşırı hidrasyon gibi durumlarda saptanabilir (152). Bizim çalışmamızda da negatif akut faz reaktanı olarak bilinen albüminin hasta grubunda inflamasyona sekonder azaldığı aynı zamanda beslenme ile de ilişkili olan albüminin AP hastalarında oral alımının azalmasına bağlı olarak daha düşük saptandığı düşünülmüştür.

Sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, lenfosit (LY), hematokrit (HCT) ve hemoglobin (HB) ölçümlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Literatürde çeşitli çalışmalarda AP hastalarında hemokonsantrasyona bağlı yüksek hemoglobin veya hematokrit düzeylerinin nekrotizan pankreatit hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda hasta grubunda HB ve HCT değerlerinde bu yükseklik gözlenmemiştir. Bu durumun hasta grubunda SAP oranının az olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda AP hasta grubunda serum kalsiyum düzeyi kontrol grubuna göre düşük izlenmiştir. Bu durum literatürle benzerlik göstermektedir. Ammori ve arkadaşları yaptıkları

bir çalışmada AP hastalarında ilk 72 saatte anlamlı derecede hipokalsemi saptadıklarını bildirmişlerdir (154). Pankreatitte asiner hücre hasarında intraselüler kalsiyum yüklenmesine bağlı hipokalsemi geliştiği düşünülmektedir (155).

Literatürde AP'de hastalık şiddeti sınıflaması ile ilişkili çeşitli sınıflama sistemlerinin kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Pongprasobchai ve arkadaşları Revize Atlanta sınıflamasını kullanarak 250 hastanın olduğu retrospektif bir çalışmada AP'nin şiddeti, tedavisi ve prognozunu araştırmışlardır. Çalışmadaki hastaların %72'si hafif, %16'sı orta şiddette, %12'si ise şiddetli AP olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama hastanede yatış süreleri hafif AP için 6 gün, orta şiddette AP için 9 gün ve şiddetli AP için 13 gün olarak bildirilmiştir (156). Parniczky ve arkadaşlarının prospektif ve ulusal çok merkezli çalışmalarında, AP tanısı almış toplam 600 erişkin hastada %61,2'sinin hafif, %30'unun orta şiddetli, %8,8'inin şiddetli olduğu görülmüştür (157). Kibar ve arkadaşları 59 hastanın dahil edildiği çalışmada Revize Atlanta kriterleri kullanarak hastaların 37'si hafif pankreatit, 22'si orta veya şiddetli AP olacak şekilde gruplamışlardır (158). Bizim çalışmamızda Revize Atlanta kriterlerine göre sınıflandığında hastaların %78,4'ünün hafif şiddette, %3,0'ının (n=6) ise şiddetli pankreatit olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizlerde serum ADMA ve SDMA düzeyleri ile Atlanta sınıflamasına göre AP şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Ranson kriterleri açısından incelendiğinde ise şiddetli pankreatit hastalarında ortalama serum SDMA düzeyinin hafif pankreatitlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu görüldü. Ranson skoruna göre şiddetli pankreatit grubunda AKI gelişimi oranı da anlamlı düzeyde yüksek belirlendi. Bu nedenle şiddetli pankreatiti olan hastalarda serum SDMA düzeyinin yüksek bulunmasının AKI gelişimi ve renal atılımda azalma ilişkili olabileceği düşünüldü.

Daha önce de belirtildiği gibi nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı gibi basit hemogram parametreleri kullanılarak hesaplanan çeşitli inflamatuvar belirteçlerin çeşitli hastalıklarla ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu inflamatuvar belirteçlerin bir kısmı AP hastalarında da çalışılmış, AP'nin seyrinde prognoz, mortalite, akut böbrek hasarı gibi çeşitli komplikasyonun gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Nötrofil, trombosit, monosit ve lenfositlerin inflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu parametrelerin kombinasyonları olan, NLR, PLR oranları yalnızca AP'de değil birçok hastalıkta inflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. AP şiddet düzeyinin en erken şekilde belirlenmesi, tedavinin en erken şekilde başlanması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Bu nedenle invaziv olmayan, ucuz, kolay parametrelerin tanı ve tedavide günlük kullanımı büyük önem taşımaktadır. Literatürde çeşitli

çalışmalarda acil serviste AP tanısı konulan hastaların ilk başvuruda alınan kan testleri ile hastanede kalış süresi ve yoğun bakım ihtiyacı arasındaki ilişkiye bakılmıştır. O'Connell ve ark. Yaptıkları bir çalışmada NLR ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel bir anlamlılık gözlemlemişlerdir (159). ıfci ve Halhallı'nın 2020'de yaptığı bir çalışmada da NLR ve hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (160). Azab ve ark. 2011 yılında NLR'nin yoğun bakıma yatış ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi incelemişler ve NLR ile yoğun bakıma yatış ve yatış gün sayısı arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (161). Bizim çalışmamızda da yatış süresi uzun olan hastalarda Ranson, BİSAP, SII, SIRI, PLR ve NLR düzeyleri yatış süresi kısa olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Lenfositler, hastalığın başlangıcı ile birlikte artış gösterir ve inflamasyonun gelişmesiyle ilk 24 saatte düşme eğilimine girer ve lenfopeni gelişir. Yapılan çalışmalar septik şok hastalarında lenfopeninin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (162). Pezzilli ve arkadaşlarının AP olguları ile ilgili yaptıkları çalışmada birinci, üçüncü ve beşinci günlerde lenfopeni bildirilmiştir (163). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda lenfosit sayısı AP hastalarında kontrol grubuna oranla düşük izlenmiştir. Lee ve arkadaşları akut kolesistit hastaları ile yaptıkları bir çalışmada NLR'nin akut kolesistit gelişimi ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir (164). Kahraman ve arkadaşları başlangıç NLR'nin akut apandisit tanısında ve basit-komplike akut apandisit ayırımında faydalı olduğunu göstermişlerdir (165). Suppiah ve ark. tarafından AP hastaları ile yapılan çalışmada NLR'nin şiddetli AP'de hafif AP'ye göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (166). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NLR hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek izlenmiştir. Çalışmamızda Atlanta sınıflamasına göre AP şiddeti ile NLR arasında ilişki saptanmazken Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit grubunda PLR ve NLR düzeylerinin hafif Ranson gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yasemin K. ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada NLR ve PLR nin Ranson kriterleri ile pozitif korele olduğu kanaatine varmışlardır (167). Yine Cho ve ark. araştırmalarında NLR ve PLR'nin Ranson, Atlanta, BISAP ve Balthazar skorlama sistemlerine göre AP şiddetiyle pozitif korele olduğunu bildirmişlerdir (95). Yao ve arkadaşlarının yaptığı 96 hastalık bir çalışmada şiddetli pankreatit grubunda NLR ve WBC düzeyinin orta şiddetli pankreatit grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (168). Son dönemde NLR ve PLR'nin kalp hastalıkları ve böbrek yetmezliği, kanserler gibi kalp hastalıkları dışındaki hastalıklarda da yeni inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar vardır (169,170). alışmalar aktive trombositlerin özellikle inflamasyon alanlarındaki artan aterogenezde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Trombositler, endotel hücreleri, nötrofiller, mononükleer fagositler gibi birçok hücreyle etkileşime girebilir ve inflamasyonu başlatabilir ya da var olan inflamasyonu şiddetlendirebilir. Aktive trombositlerin damar duvarına lökositleri çekerek ateroskleroz gelişiminde kilit bir rol oynadıkları düşünülmektedir (171). Yapılan bir çalışmada yüksek CRP değerleriyle artmış trombosit monosit aktivasyonu arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir (172).

Basit inflamatuvar belirteç olan SIRI ve SII basit hemogram parametreleri kullanılarak hesaplanabilir. Son yıllarda SIRI ve SII pek çok hastalıkta çalışılmıştır. Liang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yüksek SIRI değerlerinin çeşitli gastrointestinal malignitelerde kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (173). SIRI ve SII AP hastalarında da çalışılmıştır. Li ve ark. Yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada SIRI'nin revize Atlanta sınıflamasına göre şiddetli AP hastalarında hafif pankreatitlere göre daha yüksek olduğu ve SIRI dahil çeşitli inflamatuvar parametreler kullanılarak oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinin şiddetli AP hastalarını %73,4 özgüllük ve %71,7 duyarlılıkla belirleyebileceği bildirilmiştir (174). Bizim çalışmamızda da Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit grubunda SIRI ve SII indeksleri hafif pankreatit hastalarına göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Yapılan ROC analizlerinde 6,60 ve daha büyük SIRI değerlerinin AKI tanısını %71,43 duyarlılık ve %73,03 özgüllük ile ve SII değeri için 1789,06 ve daha büyük değerlerin AKI tanısını %66,30 duyarlılık ve %59,55 özgüllük ile öngörebileceği belirlendi. AP hastalarında SII İndeks ile AKI gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada AKI gelişen hastalarda ortalama SII değeri ABH olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve SII İndeks'in AKI gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup SII İndeks'in öngörü gücünün CRP'den daha iyi olduğu tespit edilmiştir (175). Bıyık ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SII ve SIRI indekslerinin AP şiddeti ile ilişkili olduğunu ve AKI gelişen AP hastalarında SII ve SIRI'nin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada çok değişkenli regresyon analizinde SII indeksinin hem şiddetli AP hem de AKI gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 218 şiddetli AP hastasında AKI gelişme oranı %33,9 olarak bildirilmiş ve AKI gelişen hastalarda ortalama SII değerinin AKI olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (175).

Monosit/HDL-C oranının da basit, kolay hesaplanan, ucuz bir inflamatuvar belirteç olabileceği öne sürülmektedir. Literatürde Monosit/HDL-C oranının çeşitli hastalıklarla ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur (176,177). Bizim çalışmamızda da MO/HDL oranının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ve

yapılan ROC analizinde MO/HDL oranı için 9,343 ve daha büyük değerlerin orta-şiddetli pankreatit tanısını %71,43 duyarlılık ve %69,66 özgüllük ile ön görebileceği belirlendi.

Pan-immün inflamasyon değeri (PIV) de son zamanlarda giderek artan ilgi gören ve çeşitli hastalıklarda çalışılan yeni bir inflamatuvar belirteçtir (178). 2020 yılında Fuca ve ark. (179) tarafından metastatik kolorektal kanser hastalarında sistemik inflamasyonla ilişkili olan bir biyobelirteç olarak tanımlanmış ve bu hastalarda prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. O zamandan bu yana PIV çeşitli kanserlerde çalışılmıştır. Periferik dolaşımdaki tüm hücre türlerini hesaba kattığı için inflamasyon düzeyini daha iyi yansıtabileceği öne sürülmektedir. Yang ve arkadaşları 1879 hasta ile yaptıkları bir çalışmada PIV'in kolorektal kanserli hastalarda uzun vadeli sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (178). Güven ve arkadaşlarının çeşitli kanserlerle ilişkili 15 çalışmanın verileri ile yaptıkları bir metaanalizde daha yüksek PIV düzeylerinin mortalite ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (180). PIV AP hastalarında da çalışılmıştır. Bıyık ve ark. Akut yaptıkları çalışmada PIV'in AP şiddeti ile pozitif yönde korele olduğu bildirilmiştir (97). Aynı çalışmada PIV'in SII ve SIRI ile de korele olduğu ve AKI gelişen AP hastalarında gelişmeyen hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da ortalama PIV değeri AP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Çalışmamızda AKI gelişen ve gelişmeyen AP gruplarında PIV açısından farklılık saptanmadı.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) da pek çok hastalıkta çalışılmış olan diğer bir basit inflamatuvar belirteçtir. Literatürde çeşitli kanserler başta olmak üzere birçok benign ve malign hastalıkta NLR'nin değiştiği ve bu hastalıklarda hastalık şiddeti, sağkalım, prognoz gibi çeşitlik klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiş. NLR, AP hastalarında da çalışılmış, yüksek NLR düzeylerinin şiddetli AP'yle ilişkili olduğu bildirilmiştir (181,182). Ülkemizde yapılan ve 315 AP hastasının değerlendirildiği bir çalışmada şiddetli AP hastalarında NLR'nin hafif AP hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (183). AP hastalarında NLR'nin zaman içerisindeki değişiminin incelendiği bir başka çalışmada ilk başvuruda (0. Gün), 1. Gün ve 2. Gün için sırasıyla 10,6, 8,1 ve 4,8 eşik değerlerinin üzerindeki NLR değerlerinin şiddetli pankreatiti olan hastaları öngörmedeki özgüllük/duyarlılıkları %56,7/%63,6 (0. gün), %50,0/%86,4 (1 gün) ve %53,5/%90,9 olarak bildirilmiştir (166). Bizim çalışmamızda NLR değeri için ilk başvuruda 6,08 ve daha büyük değerlerin şiddetli pankreatit tanısını %68,9 duyarlılık ve %60,0 özgüllük ile öngörebileceği belirlendi.

Diğer bir basit inflamatuvar belirteç olan trombosit/lenfosit oranı (PLO) da AP hastalarında çalışılmıştır. Karabuğa ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PLO'nun şiddetli AP'si olan hastalarda hafif AP'lere göre daha yüksek olduğu ve 263,50 PLR eşik değerinin şiddetli AP hastalarını %55,36 duyarlılık ve %38,51 özgüllükle ayırt edebildiği ve bu eşik değer için hesaplanan pozitif ve negatif prediktif değerlerin sırasıyla %74,48 ve %85,25 olduğu bildirilmiştir (184). Bir başka çalışmada Reddy ve ark. 256 AP hastasını PLR oranına göre 150'nin altı, 150-300 aralığı ve 300'ün üzeri olarak 3 gruba ayırarak prospektif olarak takip etmişler ve yüksek PLR'nin uzamış hastane yatışı, yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı ve artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu gösterilmişlerdir (185). Bizim çalışmamızda ise PLR oranı AP grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu. Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli pankreatit grupları arasında PLR açısından fark bulunmazken Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit olarak sınıflanan hastalarda PLR'nin hafif pankreatit hastalarına göre daha yüksek olduğu görüldü.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Akut pankreatit hastalarında ortalama serum ADMA konsantrasyonunun sağlıklı kontroller göre daha düşük olduğu, ortalama serum SDMA konsantrasyonunun ise hasta ve kontrol grubunda benzer düzeyde olduğu saptandı.
- Basit inflamatuvar indeksler açısından değerlendirildiğinde PIV, SII, SIRI, PLR, NLR, MO/HDL ölçümlerinin AP grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.
- Akut pankreatit hastalarının 47,2'sinde eşlik eden ek komorbid bir hastalık mevcuttu.
- Çalışmamızda akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıydı.
- Hasta grubunun %4'ününün YBÜ yatışı ihtiyacı olduğu görüldü.
- Hastaların %74,4'ünde (n=148) herhangi bir komplikasyon gelişmediği, %15,6'sında (n=31) lokal komplikasyonlar, %10,0'ında (n=20) ise sistemik komplikasyon geliştiği belirlendi.
- AP grubunun %10,6'sında (n=21) akut böbrek hasarı (AKI) olduğu saptandı. 11 hastada (%5,5) evre 1, 7 hastada (%3,5) evre 2 ve 3 hastada (%1,5) evre 3 AKI mevcuttu.
- AP şiddeti açısından Atlanta sınıflamasına göre değerlendirildiğinde hastaların %78,4'ünde (n=156) hafif, %18,6'sında (n=18) orta şiddette ve %3,0 hastada (n=6) şiddetli AP olduğu görüldü.

- Ranson kriterlerine göre incelendiğinde hastaların %37,2'sinin (n=74) şiddetli pankreatit kriterlerini karşıladığı görüldü.
- Akut pankreatit hasta grubunda mortalite oranı %2 olarak belirlendi.
- Ortalama serum ADMA düzeyleri Atlanta sınıflamasına göre gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Serum SDMA düzeyleri açısından da hafif, orta şiddette ve şiddetli pankreatit grupları arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı belirlendi.
- Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli akut pankreatit gruplarında karşılaştırıldığında Ranson ve BİSAP skorlarının şiddetli AP grubunda daha yüksek olduğu görüldü.
- Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli AP gruplarında ortalama yaş, servis yatış süresi, PIV, SII, SIRI, PLR, NLR ve MO/HDL düzeylerinin benzer olduğu görüldü.
- AP grubundaki hastalar Ranson kriterlerine göre değerlendirildiğinde serum ADMA düzeyinin gruplar arasında benzer olduğu, serum SDMA düzeyinin ise şiddetli AP grubunda daha yüksek saptandığı görüldü.
- Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit grubundaki hastalarda ortalama yatış süresi, BİSAP skoru, PIV, SII indeksi, SIRI indeksi, PLR ve NLR düzeyleri hafif pankreatit grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksekti.
- Ranson kriterlerine göre şiddetli pankreatit grubundaki hastalarda AKI gelişimi oranının hafif pankreatit grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve her iki grupta mortalite oranlarının benzer olduğu tespit edildi.
- AKI gelişimi açısından incelendiğinde AKI gelişen hastaların yaş ortamasının daha yüksek olduğu ve komorbiditesinin daha fazla olduğu görüldü. AKI gelişen hastalarda ortalama serum ADMA düzeyi AKI gelişmeyen hasta grubu ile benzer olduğu ancak ortalama serum SDMA düzeyinin AKI gelişen hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü.
- Akut böbrek hasarı olan hastalarda ortalama Ranson ve BİSAP skorları NLR ve CRP düzeylerinin akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. AKI gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında PIV, SII, SIRI, PLR, MO/HDL düzeyi ve mortalite oranları açısından fark olmadığı görüldü.
- Uzun yatış süresine etki eden faktörleri araştırmak için yapılan lojistik regresyon analizine göre AKI gelişiminin uzun yatış riskini 4,364 kat (p=0,003); komorbidite varlığının uzun yatış riskini 2,568 kat (0,024); Serum kreatinde 1 birimlik artış uzun

yatış riskini 1,944 kat ($p=0,014$); BISAP skorunda 1 birim artış uzun yatış riskini 2,053 kat ($p<0,001$); Ranson skorunda 1 birim artış uzun yatış riskini 1,743 kat ($p<0,001$); SIRI düzeyinde 1 birim artış uzun yatış riskini 1,047 kat ($p=0,009$); PLR düzeyinde 1 birim artış uzun yatış riskini 1,003 kat ($p=0,003$) ve NLR düzeyinde 1 birim artışın uzun yatış riskini 1,053 kat ($p=0,007$) arttırdığı görüldü. BISAP skoru attıkça uzun yatış riskinin 1,640 kat arttığı saptandı ($p=0,022$).

- Mortaliteye etki eden faktörleri araştırmak için logistic regresyon analizine göre AKI gelişimin mortaliteyi 9,263 kat ($p=0,030$); serum kreatin değerinde 1 birimlik artışın mortaliteyi 2,425 kat ($p=0,011$); BISAP skorunda 1 birim artışın mortaliteyi 4,144 kat ($p=0,002$); Ranson skorunda 1 birim artışın mortaliteyi 2,165 kat ($p=0,003$) ve PLR düzeyinde 1 birim artış ise mortaliteyi 1,004 kat ($p=0,016$) arttırdığı görüldü. BISAP düzeyinin 1 birim artmasının mortalite riskini 3,642 kat arttırdığı tespit edildi ($p=0,014$).
- Çalışmamızda AP şiddeti ile ADMA ve SDMA düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak çalışmamızda şiddetli AP grubu hastamızın sayısal olarak az olması nedeni ile ileriki çalışmalarda kapsamlı hasta grubunda tekrar araştırılabileceğini düşünüyoruz. AP hastalarının yönetimi yapılırken Hesaplanan PIV, SII indeksi, SIRI indeksi, PLR, NLR ve MO/HDL gibi basit inflamatuvar indekslerin hastalarda risk belirlenmesinde ve hastaların takibinde, diğer inflamatuvar belirteçlerin ve skorlama sistemlerinin eşliğinde kullanılabileceğini de düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Singh V. K., Bollen T.L., Wu B. U., Repas K., Maurer R., Yu S. et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 ;9(12), 1098-1103.
2. Werge M, Novovic S, Schmidt PN GL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct;16(5):698-707.
3. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
4. Fonseca Sepúlveda EV, Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Nov 1;95(6):713–9.
5. Baron, T. H., & Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1412–1417.
6. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem*. 1970 Nov 10;245(21):5751–8.
7. Oliva-Damaso, E., Oliva-Damaso, N., Rodriguez-Esparragon, F., Payan et al. Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3668.
8. Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017 Mar 6;9(3):92.
9. DOĞAN T. RATLARDA AKUT PANKREATİTE BAĞLI GELİŞEN BÖBREK HASARINDA LYCIUM BARBARUM (GOJİ) BİTKİ EKSTRESİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ. Yüksek Lisans Tezi , İnönü Üniversitesi , 2016. 2016;

10. T Plusczyk , B Witzel, M D Menger MS. ETA and ETB receptor function in pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285(1):G145–G153.
11. Love, J. A., Yi, E., & Smith TG. Autonomic pathways regulating pancreatic exocrine secretion. *Auton Neurosci.* 2007;133(1):19–34.
12. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA YÖ. Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: imaging by magnetic resonance cholangiopancreatography and multidetector computed tomography. *Korean J Radiol.* 2013;14(6):905–13.
13. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. StatPearls [Internet]. 2023 Apr 5 [cited 2023 Jul 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/>
14. Keşkek, M., & Hamaloğlu E. Akut Pankreatit. *Yoğun Bakım Derg.* 2002;2(3):185–97.
15. Otsuki M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(35):5798.
16. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl:S15.
17. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, et al. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8:63.
18. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169:603.
19. Lugea A, Gerloff A, Su HY, et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology* 2017; 153:1674.
20. Jonathan G., Amina T. SC. Acute Pancreatitis. *StatPearls StatPearls Publ.* 2023;
21. Steer ML. Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Digestion.* 1997;58(1):46–9.

22. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, Roth W, Ruthenbuerger M, Reinheckel T, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest*. 2000 Sep 15;106(6):773–81.
23. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1991 Jun;9(1):31–8.
24. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy. *Br J Surg*. 2005 Dec 8;77(11):1205–10.
25. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;219:20–3.
26. Chan YC, Leung PS. Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2007 Jan;34(1):1–14.
27. SCHMID SW, UHL W, FRIESS H, MALFERTHEINER P, BÜCHLER MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999 Aug 1;45(2):311–311.
28. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore*. 1999 Jan;28(1):141–6.
29. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Sep;29(5):523–30.
30. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1991; 100:A296.
31. MOREAU JA, ZINSMEISTER AR, MELTON LJ, DiMAGNO EP. Gallstone Pancreatitis and the Effect of Cholecystectomy: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 1988 May;63(5):466–73.
32. Yang AL. Epidemiology of Alcohol-Related Liver and Pancreatic Disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):649.
33. Apte M V, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med*. 1995 May;125(5):634–40.

34. Tiscornia, O. M., Celener, D., Pereg, C. J., De Lehmann, E. S., Cresta, M., & Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased “pancreon” ecbolic response to CCK-PZ. *Mt Sinai J Med New York*,. 1983;50(5):369–387.
35. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does Acute Alcoholic Pancreatitis Precede the Chronic Form or Is the Opposite True? *J Clin Gastroenterol*. 2004 Mar;38(3):272–5.
36. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. (2003). *Pancreas*, 27(4), 281–355.
37. Fortson, M. R., Freedman, S. N., & Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2134–2139.
38. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):195–203.
39. Navina, S., Acharya, C., DeLany, J. P., Orlichenko, L. S., Baty, C. J. et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3(107):107ra110.
40. Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4558.
41. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and Management of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Complications. *Clin Endosc*. 2012;45(3):305.
42. Morales, S. J., Sampath, K., & Gardner TB. A Review of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(5):286–292.
43. Dumonceau, J. M., Kapral, C., Aabakken, L., Papanikolaou, I. S., Tringali, A., Vanbiervliet G et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020 Feb 20;52(02):127–49.
44. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, Li W, Dong M, Suo ZW, et al. Risk factors for post-

- ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res*. 2014 Dec 15;19(1):26.
45. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ózsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008 Jan 2;40(1):78–82.
 46. Lankisch PG, Weber–Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;7(6):702–5.
 47. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults. *Pancreas*. 2019 Nov;48(10):1263–73.
 48. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of Oral Glucocorticoid Use With an Increased Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013 Mar 25;173(6):444.
 49. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):534.
 50. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Feb 1;40(2):284–6.
 51. Brandwein SL, Sigman KM. Milk–Alkali Syndrome and Pancreatitis. *Am J Med Sci*. 1994 Sep;308(3):173–6.
 52. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute Pancreatitis in Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun 1;94(6):2115–8.
 53. Ward JB, Jenkins SA, Sutton R, Petersen OH. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*. 1995 Oct;346(8981):1016–9.
 54. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious Causes of Acute Pancreatitis. *Pancreas*.

- 1996 Nov;13(4):356–71.
55. WARSHAW AL, O'HARA PJ. Susceptibility of the Pancreas to Ischemic Injury in Shock. *Ann Surg.* 1978 Aug;188(2):197–201.
 56. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 1991 Dec;101(6):1701–9.
 57. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet.* 1990 Jun;335(8704):1503–6.
 58. Uomo, G., Manes, G., Ragozzino, A., Cavallera, A., & Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1186–1188.
 59. Kohler H, Lankisch PG. Acute Pancreatitis and Hyperamylasaemia in Pancreatic Carcinoma. *Pancreas.* 1987 Jan;2(1):117–9.
 60. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM, et al. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTSC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1320–9.
 61. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol.* 2019 Jul;10(3):292–9.
 62. Mookadam F, Cikes M. Cullen's and Turner's Signs. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1386–1386.
 63. Dickson, A. P., & Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surgery, Gynecol Obstet.* 1984;159(4):343–347.
 64. Dahl PR, Daniel Su W., Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Sep;33(3):413–7.
 65. Bennett, R. G., & Petrozzi JW. Nodular subcutaneous fat necrosis. A manifestation of silent pancreatitis. *Arch Dermatol.* 1975;111(7):896–898.

66. Nayak KR, Daly RG. Eruptive Xanthomas Associated with Hypertriglyceridemia and New-Onset Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1235–1235.
67. Frank, B., & Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):463–9.
68. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta.* 1990 Mar;187(3):243–54.
69. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1999 Jun;25(3):195–210.
70. enner, S., Fernandez-del Castillo, C., Warshaw, A., Steinberg, W., Hermon-Taylor et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Off J Int Assoc Pancreatol.* 1997;21(2):105–110.
71. Huang, Q. L., Qian, Z. X., & Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology.* 2010;57(102–103):1295–9.
72. Khan Z, Vlodov J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):1973–7.
73. TOOULI J, BROOKE-SMITH M, BASSI C, CARR-LOCKE D, TELFORD J, FREENY P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Feb;17:S15–39.
74. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD, Guenther A, Eagon PK, et al. Angiopoietin-2, a Regulator of Vascular Permeability in Inflammation, Is Associated With Persistent Organ Failure in Patients With Acute Pancreatitis From the United States and Germany. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2287–92.

75. Matull WR. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol.* 2006 Apr 1;59(4):340–4.
76. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102–11.
77. RANSON JHC, TURNER JW, ROSES DF, RIFKIND KM, SPENCER FC. Respiratory Complications in Acute Pancreatitis. *Ann Surg.* 1974 May;179(5):549–66.
78. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004 Mar;126(3):715–23.
79. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology.* 1999 Jun;211(3):727–35.
80. Stimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007 May;102(5):997–1004.
81. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006 Feb;13(1):56–60.
82. Fagenholz PJ, Castillo CFD, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007 Jul;17(7):491.e1-491.e8.
83. SOLMAZ, İ., Songül, A. R. A. Ç., Nazım, E. K. İ. N., & KALIN BS. Akut pankreatitli olguların klinik ve laboratuvar bulgularının prognoz üzerine etkisi: retrospektif değerlendirme. *Ahi Evran Med Journal.* 2021;5(2):85–9.
84. Ranson, J. H., Rifkind, K. M., Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, Gynecol Obstet.* 1974;139(1):69–81.

85. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2379–400.
86. 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 Oct;27(10):2272–83.
87. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002 Nov 5;89(3):298–302.
88. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 May 15;93(6):738–44.
89. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1247–51.
90. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O’Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson’s, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):435–41.
91. Windsor JA. A Better Way to Predict the Outcome in Acute Pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1671–3.
92. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):899–903.
93. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*. 2000 May;179(5):352–5.
94. Forget, P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*,. 2017;10(1):12.

95. Cho SK, Jung S, Lee KJ, Kim JW. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Dec 25;18(1):18.
96. Liu X, Guan G, Cui X, Liu Y, Liu Y, Luo F. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Can Be an Early Indicator for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 2021 Dec;Volume 14:9483–9.
97. Biyik M, Biyik Z, Asil M, Keskin M. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis? *J Investig Surg.* 2022 Aug 3;35(8):1613–20.
98. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol.* 2006 Nov 1;80(5):1156–64.
99. Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis.* 1979 Mar;32(3):213–29.
100. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, et al. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front Oncol.* 2022 Apr 13;12.
101. Turan YB. The prognostic importance of the pan-immune-inflammation value in patients with septic shock. *BMC Infect Dis.* 2024 Jan 10;24(1):69.
102. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1272–81.
103. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of Acute Mild (Nonnecrotizing) Pancreatitis: Abdominal Complications and Fate of Fluid Collections. *Am J Roentgenol.* 2008 Mar;190(3):643–9.
104. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic Venous Thrombosis and Pancreatitis. *Pancreas.* 2013 Aug;42(6):924–31.
105. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The Natural History of Pancreatitis-

- Induced Splenic Vein Thrombosis. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):876–82.
106. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013 Jul;13(4):e1–15.
 107. Radenkovic D V, Bajec D, Ivancevic N, Bumbasirevic V, Milic N, Jeremic V, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, contro. *BMC Surg.* 2010 Dec 12;10(1):22.
 108. İnce, A. T., YILDIZ, K., & Baysal B. Akut pankreatit. *Kocaeli Tıp Derg.* 2012;1(3):50–8.
 109. Das S, Singh PP PA ve diğerleri. Akut pankreatit sonrası yeni teşhis edilen diyabet: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Gut.* 2014;63.
 110. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology.* 2002 Jan;2(2):104–7.
 111. Wilms H, Mittal A, Haydock MD, van den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy: Rating of evidence for goals and monitoring methods. *J Crit Care.* 2014 Apr;29(2):204–9.
 112. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018 Mar;154(4):1096–101.
 113. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;9(8):710-717.e1.
 114. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J, et al. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2021 Feb;160(3):955-957.e4.
 115. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Oct;6(10):1070–6.

116. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid Therapy in Acute Pancreatitis. *Ann Surg*. 2013 Feb;257(2):182–8.
117. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 28;16(8):479–96.
118. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016 Apr 1;59(2):128–40.
119. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. Campion EW, editor. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1972–81.
120. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009 Feb;96(3):267–73.
121. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The Impact of Hospital-Acquired Infection on Outcome in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):816–20.
122. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400–15.
123. Korkmaz H, Asıl M, Temel T, Öztürk B, Kebapçılar L. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) levels, and their relations with disease type and activity in inflammatory bowel diseases. *Turkish J Med Sci [Internet]*. 2021 Oct 21;51(5):2403–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33984894>
124. Arlouskaya Y, Sawicka A, Głowala M, Giebułtowicz J, Korytowska N, Tałałaj M, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA) Concentrations in Patients with Obesity and the Risk of Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Clin Med*. 2019 Jun;8(6):897.
125. Arlouskaya Y, Sawicka A, Głowala M, Giebułtowicz J, Korytowska N, Tałałaj M, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA)

Concentrations in Patients with Obesity and the Risk of Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Clin Med*. 2019 Jun 23;8(6):897.

126. BARDAKCI O. Comparison of Different Risk Stratification Systems for Prediction of Severity in Patients with Acute Pancreatitis Referred to the Emergency Department of a Tertiary Care Hospital. *Turkish J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2021; Available from: https://jag.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-51892-CLINICAL_ARTICLE-DAS.pdf
127. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015 Nov;23:68–74.
128. Krishna SG, Hinton A, Oza V, Hart PA, Swei E, El-Dika S, et al. Morbid Obesity Is Associated With Adverse Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: A Propensity-Matched Study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1608–19.
129. Girgin, S., Kolakan, M. S., & Keleş C. Akut pankreatit deneyimimiz: 401 vakanın analizi. 2009;60.
130. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 62(1):102-11.
131. Ayten R, Çetinkaya Z Y. A. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *FÜ Sağ Bil Derg*. 2007;21:133-6.
132. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 16(4):424-430.
133. Zoccali C, Maas R, Cutrupi S, Pizzini P, Finocchiaro P, Cambareri F, et al. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan 5;22(3):801–6.
134. MITTERMAYER F, NAMIRANIAN K, PLEINER J, SCHALLER G, WOLZT M. Acute *Escherichia coli* endotoxaemia decreases the plasma l-arginine/asymmetrical

- dimethylarginine ratio in humans. *Clin Sci* [Internet]. 2004 Jun 1;106(6):577–81. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/106/6/577/67735/Acute-Escherichia-coli-endotoxaemia-decreases-the>
135. Nijveldt RJ, Teerlink T, van der HB et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr*. 2003;22:23–30.
 136. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel Mechanism for Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 1999 Jun 22;99(24):3092–5.
 137. Ueda S, Kato S, Matsuoka H, Kimoto M, Okuda S, Morimatsu M, et al. Regulation of Cytokine-Induced Nitric Oxide Synthesis by Asymmetric Dimethylarginine. *Circ Res*. 2003 Feb 7;92(2):226–33.
 138. C. B. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease. *Nat Clin Pr Nephrol*. 2006;4:209–20.
 139. Iapichino G, Umbrello M, Albicini M, Spanu P, Bellani G, Polli F, et al. Time course of endogenous nitric oxide inhibitors in severe sepsis in humans. *Minerva Anestesiol*. 2010 May;76(5):325–33.
 140. RH Böger, K Sydow, J Borlak, T Thum, H Lenzen, B Schubert et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circulation research*. 2000;87(2):99–105.
 141. Baldane S, Korkmaz H, Ipekci SH, Sozen M, Abusoglu S, Akar T, et al. Changes in Serum Levels of ADMA, SDMA and L-NMMA with Helicobacter Pylori Eradication. *J Acad Res Med*. 2017;7(3):132–4.
 142. Haşimi A, Doğan Ö, Serdar CC, Serdar MA. Association of serum ADMA, SDMA and L-NMMA concentrations with disease progression in COVID-19 patients. *Biochem medica*. 2023 Feb 15;33(1).
 143. Winkler MS, Nierhaus A, Rösler G, Lezius S, Harlandt O, Schwedhelm E, et al. Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: high

- plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. *Crit Care*. 2018 Dec 19;22(1):216.
144. Devani K, Charilaou P, Radadiya D, Brahmbhatt B, Young M, Reddy C. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis. *Pancreatology*. 2018 Dec;18(8):870–7.
 145. Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul;14(7):1106–15.
 146. Tain Y, Hsu C. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017 Mar 6;9(3):92.
 147. Leone A, Moncada S, Vallance P, Calver A, Collier J. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992 Mar;339(8793):572–5.
 148. Zoccali C, Maas R, Cutrupi S, Pizzini P, Finocchiaro P, Cambareri F, et al. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2007 Jan 5;22(3):801–6. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfl719>
 149. Brealey D SM. Hyperglycemia in critical illness: 2009; 3: 1250-60. *a Rev J Diyabetes Sci Technol*. 2009;3:1250-60.
 150. Sproston NR AJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
 151. Kumar R, Karim T, Jain A, Arora S, Katiyar V, Patel G. Role of serum interleukin-6 and C-reactive protein in early prediction of severe acute pancreatitis. *J West African Coll Surg*. 2022;12(4):20.
 152. Levitt D, Levitt M. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016 Jul;Volume 9:229–55.
 153. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008 Feb;22(1):75–90.

154. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ. Hypocalcemia in Patients with Acute Pancreatitis: A Putative Role for Systemic Endotoxin Exposure. *Pancreas*. 2003 Apr;26(3):213–7.
155. Baronia AK, Ahmed A. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. *Indian J Crit Care Med*. 2016 Mar;20(3):173–7.
156. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1–7.
157. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. Einwächter H, editor. *PLoS One*. 2016 Oct 31;11(10):e0165309.
158. Kibar Yİ, Albayrak F, Arabul M, Dursun H, Albayrak Y, Ozturk Y. Resistin: New serum marker for predicting severity of acute pancreatitis. *J Int Med Res*. 2016 Apr 8;44(2):328–37.
159. O’Connell RM, Boland MR, O’Driscoll J, Salih A, Arumugasamy M, Walsh TN, et al. Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018 Jul;55:124–7.
160. Cifci M, Halhalli HC. The Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios With Hospital Stays and Mortality in the Emergency Department. *Cureus*. 2020 Dec 20;
161. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatol*. 2011 Aug;11(4):445–52.
162. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early Circulating Lymphocyte Apoptosis in Human Septic Shock Is Associated with Poor Outcome. *Shock*. 2002 Dec;18(6):487–94.
163. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Casadei Maldini M, Mancini R. Impaired Lymphocyte

- Proliferation in Human Acute Pancreatitis. *Digestion*. 1997;58(5):431–6.
164. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2014 Dec 27;14(1):100.
 165. Kahramanca S, Ozgehan G, Gökce EI, Seker G, Tunç G et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 20:19-22.
 166. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR. *J Gastrointest Surg*. 2013 Apr 1;17(4):675–81.
 167. Yasemin KAYA HDHÇ. Akut Pankreatitin Şiddeti ile Platelet Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki. *Tıp Derg*. 31(3):137-141.
 168. Yao J, Lv G. Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014 Aug 5;4(8):e004721–e004721.
 169. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA GH. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-657.
 170. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA KN. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181-184.
 171. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM OA et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013;17(3):391-396.
 172. Dotsenko O, Chaturvedi N, Thom SM, Wright AR, Mayet J SA et al. Platelet and leukocyte activation, atherosclerosis and inflammation in European and South Asian men. *J Thromb Haemostasis*,. 2007;5(10):2036-2042.
 173. Liang XW, Liu B, Yu HJ, Chen JC, Cao Z, Wang SZ, et al. Prognostic significance of the systemic inflammation response index in gastrointestinal malignancy patients: a pooled analysis of 10,091 participants. *Futur Oncol*. 2023 Sep;19(29):1961–72.

174. Li X, Zhang Y, Wang W, Meng Y, Chen H, Chu G, et al. An inflammation-based model for identifying severe acute pancreatitis: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2024 Feb 5;24(1):63.
175. Lu L, Feng Y, Liu Y han, Tan H yang, Dai G hua, Liu S quan, et al. The Systemic Immune-Inflammation Index May Be a Novel and Strong Marker for the Accurate Early Prediction of Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis Patients. *J Investig Surg.* 2022 May 4;35(5):962–6.
176. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol.* 2018 Dec 4;233(12):9237–46.
177. Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment? *Cutan Ocul Toxicol.* 2020 Jan 2;39(1):67–70.
178. Yang XC, Liu H, Liu DC, Tong C, Liang XW, Chen RH. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022 Dec 22;12.
179. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer.* 2020 Aug 4;123(3):403–9.
180. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022 May 27;14(11):2675.
181. Vo HH, Truong-Thi NN, Ho-Thi HB, Vo HMC, Tran-Thi KT, Nguyen MD. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, red cell distribution width, and their combination in predicting acute pancreatitis severity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet].* 2023 Dec;27(23):11464–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38095394>
182. Ak C. Prediction of Prognosis Acute Pancreatitis with Inflammatory Markers and

Patient Characteristics Compared to the Scoring System: Real-Life Data. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2023;182–8.

183. EKİN N, ARAÇ E, ARAÇ S. Can Hematological Parameters Predict the Severity of Acute Pancreatitis? *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 2020 Aug 30;22(2):79–83.
184. Karabuga B, Gemcioglu E, Konca Karabuga E, Baser S, Ersoy O. Comparison of the predictive values of CRP, CRP/albumin, RDW, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte levels in determining the severity of acute pancreatitis in patients with acute pancreatitis according to the BISAP score. *Bratislava Med J.* 2022;123(02):129–35.
185. Reddy CS, Karimaddela K, Theja P, Prakash GV, Kumar PM. Role of platelet to lymphocyte ratio in assessing prognosis in acute pancreatitis. *Int Surg J.* 2019 Feb 25;6(3):853.