

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AKUT PANKREATİT AKTİVASYONUNU BELİRLEMEDE SERUM
OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilara TEKİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özge KURTKULAĞI

Çanakkale 2023

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİT AKTİVASYONUNU BELİRLEMEDE SERUM
OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilara TEKİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özge KURTKULAĞI

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri TTU-2023-4312 sayı ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca bana desteklerini esirgemeyen sayın Prof.Dr. Yavuz BEYAZIT'a ve tez danıŐman hocam Doç.Dr. Özge KURTKULAĞI'na ve dört yıl boyunca bize emek veren birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma,

Birlikte alıŐtıđım asistan arkadaşlarıma, hemŐirelere, sekreterlere ve sağlık personellerine,

Beni bugünlere getiren en büyük destekçilerim hayattaki en değerlilerim olan annem ve babama, ailemin bana en büyük hediyesi olan en yakın arkadaşım canım kardeŐim Ahsen'e teŐekkürlerimi sunarım.

Dr.Dilara TEKİN

ÖZET

Akut Pankreatit Aktivasyonunu Belirlemede Serum Omentin-1 ve Visfatin Düzeyinin Önemi

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit çeşitli etiyolojik nedenlerle başlayan pankreas ve çevre dokusunun inflamatuvar hastalığıdır. Hastalık progresyonunu değerlendirme ve hastalığın şiddetini belirlemede çeşitli skorlama sistemleri ve biyobelirteçler kullanılmaktadır. Omentin-1 ve visfatin yeni keşfedilmiş, inflamasyon ile ilişkilendirilmiş adipositokinlerdir. Çalışmamızda serum omentin-1 ve visfatin düzeylerinin akut pankreatit hastalık aktivasyonu ile ilişkisini inceledik.

Materyal-Metod: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine Temmuz 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında başvurup akut pankreatit tanısı konulan, Gastroenteroloji Servisine yatırılıp yapılarak tedavi edilen 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS Version 26 kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunun 30'u (%57,7) kadın, 22'si (%42,3) erkek; kontrol grubunun 32'si (%78) kadın, 9'u (%22) erkekti. Hasta grubunda yer alan kişilerin yaş ortalaması $63,6 \pm 16,3$ yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması $32,4 \pm 8,4$ yıl olarak bulundu. Aktif hastalığı predikte etmede en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip belirteç CRP olarak bulundu. Serum omentin-1 seviyelerinin aktif hastalığı belirlemede sensitivitesi %84,62 ve spesifitesi %73,17 olarak bulunmuştur. Serum visfatin seviyelerinin aktif hastalığı belirlemede sensitivitesi %76,92 ve spesifitesi %78,05 olarak bulunmuştur.

Modifiye Glaskow Prognostik Skorlama Sistemine göre hafif-orta vakaları ağır vakalardan ayırt etmede en yüksek sensitiviteye sahip belirteç omentin (% 82,61), spesifitesi en yüksek belirteç ise visfatin (%86,21) olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serum omentin-1 düzeyleri hastalık tanısı ve şiddetini belirlemede negatif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda diğer inflamatuvar hastalıklarla karşılaştırıldığında visfatin düzeyleri literatürden farklı olarak hastalık tanısı ve şiddetini belirlemede

negatif korelasyon göstermektedir. Visfatinin literatürle farklı sonuçlar göstermesinin nedeni visfatin düzeylerine doku örneği yerine serumdan bakılması ve çalışılan ELİSA kitinin farklı sonuçlar vermesi olarak düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Omentin-1, Visfatin



ABSTRACT

The Importance of Serum Omentin-1 and Visfatin Levels in Determining Acute Pancreatitis Activation

Introduction and Purpose: Acute pancreatitis is the inflammatory disease of the pancreas and surrounding tissues that begins due to various etiological reasons. Various scoring systems and biomarkers are used to assess disease progression and determine the severity of the disease. Omentin-1 and visfatin are newly discovered adipokines associated with inflammation. In our study, we investigated the relationship between serum levels of omentin-1 and visfatin and activation of acute pancreatitis.

Material-Method: A total of 52 patients diagnosed with acute pancreatitis and admitted to the Gastroenterology Department after presenting to the Emergency Department of Çanakkale Onsekiz Mart University Health Application and Research Hospital between July 2022 and May 2023 were included in the study. The statistical analysis of the data was conducted using SPSS Version 26.

Findings: The patient group included 30 females (57,7%) and 22 males (42,3%), while the control group consisted of 32 females (78%) and 9 males (22%). The mean age of individuals in the patient group was $63,6\pm 16,3$ years, whereas the mean age of control group was $32,4\pm 8,4$ years. The biomarker with the highest sensitivity and specificity for predicting active disease was found to be CRP. The sensitivity of serum omentin-1 levels in determining active disease was found to be 84,62% and specificity was 73,17%. The sensitivity of serum visfatin levels in determining active disease was found to be 76,92% and specificity was 78,05%.

According to the Modified Glaskow Prognostic Scoring System, the marker with the highest sensitivity in distinguishing between mild-modarete and severe cases was found to be omentin (82,61%) and the marker with the highest specificity was visfatin (86,21%).

Conclusion: Consistent with the literature, our study demonstrated a negative correlation between serum omentin-1 levels and disease diagnosis and severity. In our study, in contrast to the literature, visfatin levels showed a negative correlation with disease diagnosis and severity when compared to other inflammatory conditions. The discrepancy in visfatin results from the literature might be attributed to the method of assessing visfatin levels in serum rather than tissue samples, as well as the potential variations in results due to differences in the ELISA kit used in the study.

Keywords: Acute pancreatitis, Omentin-1, Visfatin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pankreas	3
2.1.1 Pankreas Anatomisi	3
2.1.2 Pankreas Fizyolojisi	4
2.2 Akut Pankreatit	5
2.2.1 Akut Pankreatit Tanımı ve İnsidansı	5
2.2.2 Akut Pankreatit Etiyolojisi	6
2.2.3 Akut Pankreatit Patofizyolojisi	11
2.2.4 Akut Pankreatit Kliniği ve Fizik Muayene	12
2.2.5 Akut Pankreatit Tanısı	13
2.2.6 Laboratuar Bulguları	14
2.2.7 Radyolojik Bulgular	17
2.2.8 Şiddet Skorlama Sistemleri	18
2.2.9 Akut Pankreatit Komplikasyonları	24
2.2.10 Akut Pankreatit Tedavisi	27
2.3 Omentin	29
2.4 Visfatin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7.KAYNAKÇA	56

KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AMPK: Adenozin monofosfat ile aktive protein kinaz

ANC: Acute necrotic collection

AP: Akut pankreatit

APFC: Acute peripancreatik fluid collection

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BUN: Blood urea nitrogen

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C-reaktif protein

CTFR: Cystic fibrosis transmembran conductane regülatör

DM: Diyabet mellitus

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik ultrasonografi

GKS: Glaskow koma skalası

HB: Hemoglobin

HCT: Hemotokrit

HT: Hipertansiyon

IBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

ICAM: Intercellular adhesion molecule

IG: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

ITP: İnositol trifosfat

LDH: Laktik dehidrogenaz

MR: Manyetik rezonans

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

NAD: Nikotinamid adenin nükleotid

NFAT: Nuclear factor of activated T-cells

NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio

NPV: Negatif prediktif değer

PLR: Platelet-lymphocyte ratio

PPV: Pozitif prediktif değer

TNF: Tümör nekroz faktör

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

WBC: White blood cell

WON: Walled of necrosiz

ŞEKİLLER

Şekil 1: Serum Visfatin düzeylerinin aktif, remisyon ve kontrol gruplarındaki dağılım grafiği	36
Şekil 2: Serum Omentin-1 düzeylerinin aktif, remisyon ve kontrol gruplarındaki dağılım grafiği.....	37
Şekil 3: CRP ve omentin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.....	42
Şekil 4: CRP ve visfatin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	43
Şekil 5: Omentin ve visfatin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	43
Şekil 6: Aktif hastalığı presipite etmede omentin ve visfatinin rolü (ROC eğrisi)	46
Şekil 7: Ağır hasta grubunu presipite etmede omentin ve visfatinin rolü (ROC eğrisi)	47

TABLULAR

Tablo 1: Akut pankreatit etiyojisi	7
Tablo 2: Akut pankreatite sebep olan ilaçlar	9
Tablo 3: Amilaz yüksekliğine sebep olan diğer nedenler	15
Tablo 4: Atlanta kriterleri	19
Tablo 5: Ranson kriterleri	20
Tablo 6: Modifiye İmrie kriterleri	21
Tablo 7: SIRS kriterleri	22
Tablo 8: Balthazar skoru	23
Tablo 9: Çalışmadaki bireylerin demografik ve klinik özellikleri	35
Tablo 10: Hasta grubu aktif ve remisyon dönemi laboratuvar verileri	38
Tablo 11: Akut pankreatit aktif dönem ve kontrol grubu inflamatuvar parametreler	39
Tablo 12: Remisyon ve kontrol grubu inflamatuvar parametreler	40
Tablo 13: Modifiye Glaskow Skorlamasıyla hesaplanan hastalık şiddetine göre Omentin, Visfatin ve diğer çalışma değişkenlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 14: Akut pankreatitte çalışma değerleri arasındaki korelasyon analizi	41
Tablo 15: Akut pankreatitli hastaları belirlemede inflamatuvar belirteçlerin rolü ve ROC analizleri	44
Tablo 16: Modifiye Glaskow sistemine göre hafif hastaları ağır hastalardan ayırt etmede inflamatuvar belirteçlerin rolü ve ROC analizleri	45
Tablo 17: Akut pankreatiti belirlemede bazı belirteçlerin tek değişkenli logistic regresyon analizi	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) pankreas enzimlerinin çeşitli etiyolojik nedenlerle pankreas parankiminde aktive olmasıyla başlayan pankreas ve çevre dokuyu etkileyen geri dönüşümlü inflamatuvar gastroenterolojik bir hastalıktır. Etiyolojinin büyük çoğunluğunu safra kesesi taşları ve alkol oluşturur (1).

AP tanısı tipik karın ağrısı, serum amilaz-lipaz değerlerinin normalin üç katından fazla olması ve eşlik eden görüntüleme yöntemlerinin varlığı ile konulur. Tanı bu kriterlerden ikisinin varlığıyla konulur (2).

Hastalığın şiddeti kendini sınırlayan hafif hastalıktan multiorgan yetmezliğine uzanan geniş bir spekturumda yer alır. Hastalık şiddetinin tahmini hangi hastanın yoğunlaştırılmış erken tedaviden fayda göreceğini öngörmek için başvurudan hemen sonra yapılmalıdır (3). Günümüzde hastalık ciddiyetini belirlemede klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ranson, The acute physiology and chronic health evaluation; Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme skoru (APACHE II), The bedside index for severity in acute pancreatitis; Akut pankreatit ciddiyeti için hastabaşı indexi (BISAP), Glaskow, Systemic inflammatory response syndrome; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bu skorlama sistemlerinden bazılarıdır.

Adipokinler, adiposit ve çevre bağ dokudan sentezlenen otokrin, endokrin ve parakrin etkileri olan moleküllerdir. Adipokinler beslenme ve enerji modülasyonu, inflamasyon, lipit ve glikoz metabolizması gibi önemli fonksiyonlarda rol oynamaktadır (4).

Omentin-1 özellikle visseral yağ doku, vasküler hücreler, kolon ve akciğerden sentez edilen bir proteindir. Omentin-1 insülin direnci, diyabet, inflamatuvar hastalıklar, polikistik over sendromu ve preeklamsi gibi hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Serum omentin-1 düzeyinin azalması bu hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (5).

Visfatin başta yağ doku olmak üzere plasenta, miyometrium, kemik iliği, karaciğer, akciğer, kas, kalp, makrofaj ve nötrofillerden salgılanır (6). Obez ve beden kitle indeksi yüksek olan kişilerde adipoz dokudaki adipositler hipertrofi ve hiperplaziye uğrayarak visfatin de dahil olmak üzere birçok adipokinin salgılanması artar. Hücre içi ve hücre dışı olmak üzere iki formu bulunan visfatinin obezite, insülin direnci, artmış inflamasyon ve anjiogenez gibi önemli metabolik hadiselerde rol aldığı tespit edilmiştir (7). Visfatin yüksek serum konsantrasyonlarında bağışıklık hücrelerini aktive eder ve adipositlerde kronik inflamasyona sebep olur.

Akut pankreatit gibi ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilecek bir hastalığın tanısı ve prognoz tayininde inflamatuvar belirteçlerin kullanılması büyük önem taşımaktadır. İnflamatuvar hadiselerde serum düzeyleri değişiklik gösteren omentin-1 ve visfatinin AP tanısında ve aktivasyonundaki önemini göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreas

2.1.1 Pankreas Anatomisi

Pankreas sekonder retroperitoneal yerleşimli olup karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında sağda duodenum kavsinden solda dalağa doğru uzanır. Sarımsak- somon renkli lobüle bir organ olan pankreas yaklaşık 100 gram ağırlığında ve 14-23 cm uzunluğundadır (8). Caput, corpus, collum ve cauda olmak üzere dört bölümden oluşan organda processus incinatus adı verilen aksesuar lop da bulunur (9).

Pankreas başı duodenum kavsi içinde vena mesenterica (v. mesenterica) süperiorun sağında bulunur. Pankreasın en geniş parçasıdır. Başın arka kısmında vena cava inferior ön kısmında ise periton ve transvers kolon bulunur. Başın altından süperior mezenterik venin arkasında yer alan uncinat process çıkar (10).

Pankreas boynu, pankreas başını ve gövdesini ayıran yaklaşık 2 cm genişliğindeki bölümdür. Arkada portal ven, v.mesenterica süperior ve arteria mesenterica süperior ile komşudur (11).

Pankreas gövdesi ön yüzü mide arka yüzüyle, arka yüzü karın arka duvarıyla komşudur.

Pankreas kuyruğu dalak hilusuna doğru uzanan 1,5-3,5 cm uzunluğundaki pankreas parçasıdır. Tamamı periton kaplı olan bu parçanın arkasından splenik arter ve ven geçer (10).

Pankreası gastroduodenal arter, splenik arter ve superior mezenterik arter besler. Pankreas başını yukarıda gastroduodenal arter aşağıda süperior mezenterik arterden çıkan dallar besler. Gövde ve kuyruk kısmını splenik arterden çıkan dallar besler.

Pankreas başı dolaşımı pankreatoduodenal venler yoluyla süperior mezenterik ven ve portal vene boşalır. Boyun ve kuyruğun dolaşımı ise splenik vene boşalır.

Zengin bir lenfatik ağına sahip pankreasın lenfatikleri genelde kan damarlarıyla birlikte seyreder. Lenfatikler çölyak, hepatik ve süperior mezenterik lenf nodlarına dökülür.

Pankreas parasempatik, sempatik ve duyusal ağlarla inerve olmaktadır. Pankreas enterensek bir sinir plexusuna da sahiptir. Parasempatik ve sempatik sinirler çölyak plexustan ayrılır. Parasempatik etki ekzokrin ve endokrin işlevleri stimüle eder, sempatik etki ise bu işlevleri inhibe eder.

Pankreasın ductus pankreaticus (Wirsung kanalı) ve ductus pankreaticus accessorius (Santorini) isimli iki kanalı bulunmaktadır. Wirsung kanalı ana pankreas kanalıdır ve 20-30 kanalcıktan pankreas salgılarını toplayarak kuyruk kısmından baş kısmına ilerler. Wirsung kanalı bazen koledok kanalı ile birleşerek papilla duodeni majorden, bazen de ayrı olarak duodenuma açılır. Santorini kanalı ise papilla duodeni minöre açılır.

2.1.2 Pankreas Fizyolojisi

Pankreas endokrin ve ekzokrin fonksiyona sahip olup, sindirim sisteminin karaciğerden sonraki ikinci büyük salgı organıdır (12). Ekzokrin pankreastan ince bağırsağa her gün bikarbonattan zengin sindirim enzimlerinin inaktif formlarının bulunduğu sıvı salgılanır. Bu sıvı berrak, izotonik ve alkali özelliklere sahiptir (13). Pankreas iki farklı doku tipine sahiptir:

1-Ekzokrin pankreas: Ductal ve asiner hücreleri içeren bileşik tübülo-alveolar bez özelliğindedir. Ekzokrin pankreasın görevi sindirimi kolaylaştırma ve sindirim kanalını korumaktır. Glandüler kütlelerin % 75-90'ını oluşturan asiner hücreler sayesinde sekresyon fonksiyonu gösterir, duodenuma sindirim enzimlerini salgılar (14). Sıvının salgılanmasından sekretin ve kolesistokinin hormonları sorumludur (13). Pankreas uyarıldığında zaman hem pankreas sıvısı salgılanır hem de bikarbonat iyon konsantrasyonu artar. Bu alkali sıvı, mideden duodenuma geçen mide asidini nötralize etmeye yarar (14).

Pankreastan salınan proteolitik enzimlerin en önemlileri arasında tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidaz bulunur. Proteolitik enzimler ilk sentez edildiklerinde inaktif olup ince barsakta aktif formlarına dönüşürler.

Yaşın ilerlemesiyle ekzokrin pankreas ve bezin bağ dokusu hacimsel olarak azalma eğilimi gösterir (15).

2-Endokrin pankreas: Pankreas yapısında küçük kapillerler etrafına yerleşmiş, her biri yaklaşık 100 mikron çapında, bir milyon civarında Langerhans adacığı bulunur. Bu adacıklarda farklı sekresyon özelliklerine sahip hücreler vardır. Bu hücrelerden salgılanan hormonlar doğrudan kana verilir. Endokrin hücrelerden bazıları şunlardır (12):

Alfa hücreleri; hücrelerin yaklaşık %25'ini oluşturup ve glukagon salgısı yaparlar.

Beta hücreleri; hücrelerin %60'ını oluşturup insülin, proinsülin, C peptid ve amilin salgılar.

Delta hücreleri; hücrelerin % 10'unu oluşturup somatostatin salgılar.

Pankreas adacıklarının bazılarında PP hücreleri (F hücreleri) bulunur. Bu hücreler pankreatik polipeptid salgılar. Ayrıca; vazoaaktif interstinal peptid (VIP) salgılayan D1, serotonin salgılayan enterokromafin hücreleri ve ghrelin salgılayan epsilon hücreleri endokrin dokuda yer alır. Endokrin salgı ekzokrin salgıyı da kontrol ederek parakrin etki gösterir.

2.2 Akut Pankreatit

2.2.1 Akut Pankreatit Tanımı ve İnsidansı

Akut pankreatit, proteolitik enzimlerin çeşitli etiyolojik nedenlerle bez parankiminde aktive olmasıyla başlayan lokal ve sistemik inflamasyondur. Küresel insidansının giderek artması, uzun süreli hastane yatışları ve uzun vadede endokrin ve ekzokrin pankreas yetmezliğine sebep olması nedeniyle hastalığın ciddi sosyoekonomik sonuçları mevcuttur. Hastalığın seyrini ve sonucunu tahmin etmek hastalık tanısından zordur.

Hastalık epidemiyolojisi; nüfus artışı, göç, sigara ve alkol kullanımının değişmesi, obezite ve hipertrigliseridemi oranlarında artış olması ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanımıyla zamanla değişmiştir. Hastalık

insidansı toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Dünya genelinde yıllık insidans 100 000 nüfusta 30-40 vakadır (16). Hastalık daha çok orta yaşlı ve yaşlılarda görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda ilk pankreatit atağından sonra hastaların %21'inde tekrarlayan pankreatit geliştiği, tekrarlayan pankreatit atakları sonrasında ise hastaların %36'sında kronik pankreatit geliştiği görülmüştür (17).

Hastalık mortalitesi çeşitli prognostik faktörlerden ve hastalığın şiddetinden etkilenmektedir. Hastalığın genel mortalitesi yapılan çalışmalarda %5 olarak tespit edilmiştir. İnterstisyel pankreatitte mortalite %3, nekrotizan pankreatitte %17 bulunmuştur (18). Bazı çalışmalarda kalıcı organ yetmezliğinin varlığı mortalitenin %60'lara yükseldiğini göstermiştir (19).

2.2.2 Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatit etiyolojisinde birçok faktör tanımlanmıştır ancak bu faktörlerin görülme sıklığı coğrafik bölge ve sosyoekonomik duruma göre değişiklik gösterir. Vakaların %30'unda etiyolojik faktör tanımlanamamıştır ve idiopatik pankreatit olarak adlandırılır (20). Yapılan çalışmalarda idiopatik pankreatitin %80'ninden mikrolitiasizin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (21). Ülkemizdeki en sık etiyolojik neden safra taşlarıdır.

Tablo 1: Akut pankreatit etiyolojisi

Patogenez	Etiyoloji
Duktal obstrüksiyon	Safra taşı Alkol ERCP sonrası Malignite Müsinöz tümörler Pankreas divisium Oddi sfinkter disfonksiyonu
Asiner hücre hasarı	Alkol Travma İskemi İlaçlar Enfektif nedenler
Hücre içi transport defekti	Alkol Hereditör Hiperkalsemi Hipertrigliseridemi Otoimmün

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

Safra taşları: Safra taşları ve mikrolitiazis vakalarının %40-70'iyle dünya genelinde akut pankreatitin başlıca nedenidir (22). Safra taşlarının kadınlarda daha fazla görülmesi sebebiyle akut bilier pankreatitli vakaların çoğunluğunu kadınlar oluşturur (23).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaşla birlikte kolelitiazis sıklığının arttığı gösterilmiştir (24). Çapı 5 mm'den küçük safra taşlarının sistik kanaldan geçip ampullayı tıkama olasılığı daha yüksek olduğu için artmış akut pankreatit riski ile ilişkilidir (25).

Alkol: Alkol tüketimi akut pankreatitin başlıca nedenlerindendir ve insidansı ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da vakaların üçte birlik kısmıyla akut pankreatitin en yaygın ikinci nedenidir (3). Akut alkolik pankreatit geçiren hastalarda altta yatan kronik pankreatit varlığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hastaların alkol kullanımı devam etse bile tüm hastaların kronik pankreatite ilerlemediği gösterilmiştir (26).

Hipertrigliseridemi: Hipertrigliseridemi küresel düzeyde akut pankreatitin en sık üçüncü nedenidir. Bin mg/dL üzerindeki serum trigliserit değerlerinde her 100 mg/dL'lik artışta akut pankreatit insidansında %4 artış görülmüştür (27). Hipertrigliseridemiye sekonder gelişen akut pankreatit tanısının erken konulması uygun tedavi yönetimi ve tekrarlayan atakların önlenmesi için önemlidir. Serum trigliserit düzeyleri hastalık şiddeti ile yakından ilişkilidir. Hastalık esnasında pankreatik lipaz tarafından trigliseritler toksik yağ asitlerine parçalanır, bu da hastalık patogenezi açıklar (28). Bu yüzden yüksek lipaz düzeyleri yüksek yağ asidi seviyeleri ile ilişkilidir.

İlaçlar: İlaça bağlı pankreatit nadir görülür ve prognozu iyidir. İlaça bağlı pankreatitte; toksik metabolitler, immünolojik reaksiyonlar ve ilacın direk toksik etkisi gibi çeşitli etki mekanizmaları mevcuttur. İlaça bağlı pankreatit çoğunlukla ilaca başladıktan sonraki bir hafta içinde bildirilse de haftalar ve aylar sonra bildirilen vakalar mevcuttur (29, 30). İlaça bağlı akut pankreatit; vaka sayısı, ilaç uygulaması sonrasında ne kadar sürede pankreatite sebep olduğu ve tekrarlayan uygulamalardaki reaksiyona göre dört sınıfa ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 2: Akut pankreatite sebep olan ilaçlar

Sınıf IA	Sınıf IB	Sınıf II	Sınıf III	Sınıf IV
Alfa metil dopa	Retinoik asit	Parasetamol	Alendronat	Ampisilin
Kodein	Amiodaron	Klorotiazid	Atorvastatin	Benazepril
Arabinosid	Azatioprin	Klozapin	Karbamezapin	Betametazon
Dapson	Klomifen	Didanozin	Kaptopril	Kapesitabin
Enapril	Deksametazon	Eritromisin	Seftirakson	Sisplatin
Furosemid	İfosfomid	Östrojen	Klortalidon	Kolşisin
İzoniazid	Lamivudin	I-asparajinaz	Simetidin	Siklofosfomid
Mesalamin	Losartan	Pegaspargaz	Klaritromisin	Siproheptadin
Metrodinazol	6merkaptopurin	Propofol	Siklosporin	Danazol
Pentamin	Metimazol	Tamoksifen	Altın	Diazoksit
Pravastatin	Omeprozol		Hidroklorotiazid	Diklofenak
Prokainamid			İndometazin	Difenoksilat
Sülfametoksazol			İnterferon	Dokсорubisin
Tetrasiklin			Ribavirin	Famsiklovir
Valproik asit			İrbesartan	5-fluorourasil
			Lisinopril	Gemfibrozil
			Metformin	İnterlokın-2
			Minosiklin	Ketoprofen
			Mirtazapın	Mefenamik asit
			Naproksen	Nitrofurantain
			Paklitaksel	Oktreotid
			prednizolon	Penisilin

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP): Yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda ERCP'nin özellikle yüksek riskli hastalarda %9-14 olasılıkla akut pankreatite neden olduğu görülmüştür (31). Küçük veya normal safra kanallı, Oddi sfinkter disfonksiyonu olan genç kadınlar daha fazla risk altındadır (32). Safra kanallarına yapılan tekrarlayan girişimler, uzun süreli prosedürler ve yanlış pankreatik kanalın kanalizasyonu ERCP sonrası pankreatit riskini artırır.

Genetik: Herediter pankreatit genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan pankreatit ataklarıyla seyreden bir hastalıktır. Herediter pankreatit otozomal dominant kalıtım gösterir. Pakistan Remote Sensing Satellite (PRSS1) genindeki mutasyondan kaynaklıdır. PRSS1 katyonik tripsinojeni kodlayan gendir. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) genindeki mutasyon ise otozomal resesif olarak kalıtılır. Bu gendeki mutasyona sahip kişiler kistik fibrosiz kliniği göstermeseler bile pankreatit geçirebilirler (33).

Enfeksiyonlar: Akut pankreatit bazı viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu enfeksiyonlara Kabakulak, Koksaki, Hepatit B, Sitomegalovirüs, Mikoplazma, Leptospira, Salmonella, Aspergillus, Toxoplazma, Ascaris örnek verilebilir. Enfeksiyon ajanını tedavi etmenin pankreatit kliniği üzerine etkisi bilmediği için sebebi bilinmeyen pankreatitte enfeksiyöz ajanların araştırılması önerilmemektedir (34).

Otoimmün: Otoimmün pankreatit akut ataklarla seyreden kronik pankreatit sebebidir. Otoimmün pankreatitin iki histolojik alt tipi bulunmaktadır:

- 1- Tip 1: Lenfoplasmositik sklerozan pankreatit
- 2- Tip 2: İdiopatik duct sentrik pankreatit

Tip 1 otoimmün pankreatit immunglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalıkla ilişkilidir. Bu sistemik hastalık içinde retroperitoneal fibrosiz, interstisyel pnömoni, sklerozan kolanjit, sklerozan sialadenit de sayılabilir. Tutulum gösteren organlarda kitle benzeri etki gösterir. Yüksek serum IgG4 düzeyleri gözlenir (35). Tip 2 otoimmün pankreatit inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkilidir (36).

Hiperkalsemi: Hiperkalsemi AP için düşük insidansa sahip bir etyolojik nedendir (37, 38). Patogeneizde tripsinojenin pankreatik kanal içinde kalsiyum ile aktive olması sorumludur (37).

Obstrüksiyon: Bilier obstrüksiyon nedenleri arasında periampuler bölge kanserleri, bilier askariyasiz, otoimmün pankreatit, periampüller divertikül ve çölyak hastalığına sekonder inflamasyon sayılabilir (39-42).

Diğer Nedenler:

İskemik sebepler nadir görülen etyolojik nedenlerdendir. İskemiye vaskülitler, ateroskleroz, hemorajik şok, preoperatif böbrek yetmezliği ve postoperatif hipotansiyon sebep olabilir (43-47).

Pankreas kanallarının künt ve delici travmayla yaralanması sonucu da pankreatit gelişebilir.

2.2.3 Akut Pankreatit Patofizyolojisi

Akut pankreatitteki mekanizmaları anlamak hastalık sırasında pankreas ve sistemik hasarı önlemek ve uygun tedavi modalitelerini seçebilmek için gereklidir. Pankreastan salgılanan sindirim enzimleri normalde duodenum ulaştıktan sonra aktive olur, pankreasta aktive olmuş tripsini inaktive edecek mekanizmalar mevcuttur.

Moleküler düzeyde patogeneze; tetkikleyicilerin hücre içi kalsiyum sinyallerini bozmasıyla pankreatik asiner ve duktal hücrelerde hasar meydana gelmesiyle oluşur (48).

Akut bilier pankreatitte safra taşı nedeniyle ampulla wateri tıkanır bu da basıncı arttırarak safranın pankreatik kanala reflüsüne sebep olur (49). Yüksek basınçlar nedeniyle pankreas asiner hücrelerine anormal kalsiyum girişi olur. İnositol trifosfat (ITP) ve Ryonodin reseptörleri kalsiyum kanalları aracılığıyla endoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salınımını indükler (50-52). Endoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salınımının kontrolsüz devam etmesi sonucu endoplazmik retikulum depolarını doldurabilmek için kalsiyum girişi de atar (52). Aşırı kalsiyum yüklenmesi mitokondrial geçirgenliği indükleyerek mitokondrial membran potansiyalinin kaybına neden olur (51).

Kusurlu otofaji, tripsinojenin tripsine erken aktive olması, zimojen granüllerinin aktivasyonu ve azalmış Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi hücre iskeletinin bozulması, inflamasyon, sitokin salınımının artması ve hücrel nekroz ile sonuçlanır. Hücre içi kalsiyumun artması aynı zamanda T hücrelerinden aktive T hücresi nükleer faktör (NFAT), nükleer faktör kappa B (NF-kappaB), ve sitokin üretimini tetkikler (53-55). Duktal hücreler, makrofajlar ve nötrofiller de inflamasyona katkıda bulunur. Tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-18 ve birçok sitokin proinflamatuvar yanıtı aktive ederek pankreas hasarını artırır (56, 57). Çoklu sitokinler sistemik dolaşım yoluyla karaciğer, akciğer, böbrek ve gastrointestinal sisteme ulaşır. Bu durum şiddetli pankreatitte görülen SIRS'a neden olur. Sitokin fırtınası çoklu organ disfonksiyonunu güçlendirir. Gastrointestinal sistemdeki inflamasyon ve hasar bakteriyel translokasyona sebep olur (58). Bakteriyel translokasyon sebebiyle endotoksemi ve portal bakteriyemi başlar bu da pankreatik nekroz ve sistemik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. Bu durumların tümü çoklu organ yetmezliğine ve ölüme sebep olabilir (59).

Hastalık patogeneğinde azatiopurin, kortikosteroid ve tiazid gibi ilaçların ve etanolün direk asiner hücre toksisitesi bulunmaktadır. Etanolün ayrıca inflamasyon ve membran tahribatı gibi farklı patofizyolojik yolları mevcuttur. Aynı zamanda pankreatik basıncı artırarak retrograd salgı akışı ve pankreas içi enzim aktivasyonunu tetkikler (60).

2.2.4 Akut Pankreatit Kliniği ve Fizik Muayene

Akut pankreatitte ilk klinik bulgu genellikle karın ağrısıdır. Ağrı şiddetli ve ani başlangıçlıdır. Ağrıya genellikle mide bulantısı, kusma ve oral alımda azalma eşlik eder. Ağrı epigastrik bölgeden başlayıp sırtta ve sol hipokondriak bölgeye yayılır ve ağrıda öne doğru eğilmekle hafifleme olur. Bilier pankreatitli hastalarda ağrı daha keskin ve lokalizedir, alkol gibi metabolik ve toksikolojik nedenlerdeki ağrı epigastrik bölgede daha yavaş başlangıçlı ve künt bir ağrıdır.

Hastalarda inflamasyona sekonder ateş görülebilir. İshal, baş dönmesi, kabızlık, nefes darlığı, üşüme titreme, sarılık ve kaşıntı diğer semptomlardır. Plevral effüzyon varlığında solunum seslerinde azalma görülebilir. Hipokalsemi

bulguları nadirdir ancak belirgin olabilir. Hastalarda terleme, takipne, taşikardi gibi hipovolemi bulguları da görülebilir.

Hemorajik pankreatit nadir görülür. Hemorajik pankreatit bulguları göbek çevresinde cilt üzerinde (Cullen işareti), yanlarda (Grey-Turner) ekimoz şeklinde bulunur (61). Bu bulgular retroperitoneal kanamanın varlığını düşündürür. Nadir olarak poliartrit, pannikülit ve pankreatit bir arada görülebilir.

Fizik muayene bulguları hastalık şiddetine göre değişmekle birlikte karında palpasyonla hafif hassasiyetten yaygın hassasiyete değişen spektrumdadır. Defans, rebound ve bağırsak seslerinde azalma olabilir.

2.2.5 Akut Pankreatit Tanısı

Hastalara akut pankreatit tanısı konulmadan önce etiyolojik faktörün belirlenebilmesi için ayrıntılı anamnez alınıp hastanın özgeçmişini iyi sorgulanmalıdır. Bilier pankreatit için önceki görüntüleme bulgularına, bilier kolik öyküsünün olup olmadığına bakılabilir. Alkol kullanımının miktarı ve şekli önemlidir. Beş yıldan fazla ağır alkol tüketimi (50 gram/gün'den fazla) mevcutsa alkol kullanımına bağlı akut pankreatit tanısına yaklaşılar.

ERCP, travma ve cerrahi öyküsü, hastanın kullandığı ilaçlar, aile öyküsü, diğer otoimmün hastalıkların varlığı, hiperlipidemi ve hiperkalsemi öyküsü de sorgulanmalıdır.

Tanı için aşağıdaki üç kriterden ikisi gereklidir (3):

- 1- Karın ağrısı (ani başlangıçlı, şiddetli, kalıcı, epigastrik bölgeden başlayıp sırtta yayılan tarzda)
- 2- Serum amilaz ve lipaz değerlerinin normalin üç katına veya daha fazlasına yükselmesi
- 3- Görüntüleme yöntemlerinde AP bulgularının olması

Tipik karın ağrısına sahip hastalarda serum amilaz lipaz değerleri normalin üç katına ulaşırsa tanı koymak için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaz.

2.2.6 Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatitte sindirim enzimlerinin sentezi devam ederken salgılanması engellenir. Sindirim enzimleri asiner hücrelerden sızarak sistemik dolaşıma geçer.

Amilaz, pankreatit başlangıcından 6-12 saat sonra yükselmeye başlar ve komplike olmayan vakalarda üç ile beş gün içinde düşer.

Alkolik hastalarda pankreas parankiminin yeterli amilaz üretememesi nedeniyle amilaz normal sınırdan üç kat fazla yükselmeyebilir. Hipertrigliseridemili hastalarda amilaz testi etkilenebildiği için yüksek çıkmayabilir (62). Amilaz yüksekliği akut pankreatit dışında farklı durumlarda da görülebilir (Tablo 3).

Serum lipaz seviyeleri semptomların başlamasından 4-8 saat içinde yükselir ve 8-14 gün içinde normal seviyelere döner (63). Lipaz amilaza göre daha geç düşer. Lipaz yüksekliği alkole sekonder pankreatitte amilaza göre daha duyarlıdır (64).

Serum lipaz seviyeleri pankreas kanserleri, diyabetik ketoasidoz, böbrek yetmezliği, akut kolesistit, duodenal ülser, makrolipazemi, ileus, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), sarkoidoz, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda da yükselir (65, 66).

Akut pankreatitte inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınmasıyla C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa'da yükselmeler görülür (67). CRP'nin 48 saatte 150 mg/L üzerinde görülmesi şiddetli hastalığın hafif hastalıktan ayırt edilmesinde kullanılır (68). CRP ölçülmesi kolay ve ucuz bir testtir aynı zamanda pankreatit şiddetiyle orantılı olarak yükselir.

Tablo 3: Amilaz yüksekliğine sebep olan diğer nedenler

Pankreatik hastalık	Akut ya da kronik pankreatit Post-ERCP Pankreatit komplikasyonları Kistik fibrosiz Travma
Akut kolesistit	
İntestinal hastalıklar	Travma Cerrahi Radyasyon Obstrüksiyon İskemi Çölyak hastalığı
Fallop tüpü hastalıkları	Rüptüre ektopik gebelik Salpenjit
Tükürük bezi hastalıkları	Enfeksiyon Travma Duktal tıkanıklık
Maligniteler	Over, prostat, özafagus, meme ve timus tümörleri Multipl miyelom Feokromositoma
Diğer	Asidoz ya da ketoasidoz Renal yetmezlik Makroamilazemi Alkolizm Anoreksia nervosa Siroz

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

Serum kreatinin ve kan üre nitrojeni (BUN) ölçümlerinin pankreatit mortalitesini ve pankreatik nekroz gelişimini tahmin edebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Serum kreatinin değerinin 48 saatte 1,8 mg/dL'den büyük olması durumunda pankreatik nekroz gelişiminin %93 pozitif prediktif değer olduğu çalışma mevcuttur (69). Başka bir çalışmadan ise BUN değerinin 20 mg/dL'den büyük olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

AP şiddetini tahmin etmede prokalsitonin de kullanılır. Yapılan bir çalışmada prokalsitoninin akut pankreatit şiddetini tahmin etmede %86 doğruluk payı olduğu gösterilmiştir (71). Akut pankreatitte serumun üçüncü boşluklara kaybı nedeniyle hemokonsantrasyon olur. Hemokonsantrasyon nedeniyle hematokrit yükselir.

Akut pankreatit kliniği ile gelen hastalarda etiyoloji belirlemek adına serum trigliserit ve kalsiyum düzeylerine de bakılmalıdır. Trigliserit seviyesi uzun süreli açlıktan etkilendiği için hasta normal diyetine döndüğünde kontrol edilmelidir. Kalsiyum seviyesi şiddetli pankreatit durumlarında düşeceği için altta yatan etiyolojik nedeni atlamamak için trigliserit gibi hasta iyileştikten birkaç hafta sonra bakılmalıdır.

Akut pankreatitte karaciğer fonksiyon testlerinde (alanin aminotransferaz-ALT ve aspartat aminotransferaz-AST) de yükseklikler görülebilir (72).

Ailede pankreatit öyküsü olan genç hastalarda genetik testler bakılabilir. IgG4 serolojik testine bakılması otoimmün pankreatit tanısı için rutin olarak önerilmez (73). Etiyolojik olarak otoimmün pankreatitten şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemleri, histolojik tanı ve diğer organ tutulumlarına bakılmalıdır.

Akut pankreatit tanısında rutin olarak kullanılmaya başlanmamış birçok test mevcuttur. Bunlardan bazıları üriner tripsinojen aktivasyon peptidi (TAP), prokarboksipeptidaz B, fosfolipaz A2, antitrombin III, serum tripsinojen-2, trombosit aktive edici faktördür (74).

2.2.7 Radyolojik Bulgular

Akut pankreatitte radyolojik çalışmalar diğer olası tanıları dışlamak ve etyolojiyi belirlemede kullanılır.

Akciğer ve Karın grafisi: AP'de göğüs grafisinde plevral effüzyon, bazal atelettazi, aynı taraf diyafragmada yükselme ve pulmoner infiltratlar görülebilir.

Direk batın grafisinde ise ince bağırsakta lokalize ileusa sekonder sentinel loop görülebilir. Diğer bulgu daha şiddetli hastalıkta görülen kolon cut off işaretidir. Cut off işareti inen kolondaki spazma bağlı splenik flexuradaki hava azlığıdır.

Transabdominal Ultrasonografi: Abdominal ultrasonografi yatak bağı yapılabilmesi ve ucuz olması nedeniyle bilier pankreatitten şüphenildiğinde ilk tercih edilir. AP'de konvansiyonel ultrasonografi duyarlılığı hastalığı saptamada %75 civarındadır ancak hastaların bir kısmında bağırsak gazı nedeniyle sınırlıdır (75). Pankreatitte pankreas diffüz büyümüş ve hipoekoik görüntülenir. Septik hastalarda peripankreatik sıvı koleksiyonları, abseler, vasküler komplikasyonlar görüntülenebilir.

Abdominal Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT şiddetli pankreatit tanısını koymada en çok tercih edilen ve vasküler komplikasyonları göstermede ve AP evrelemede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Akut pankreatit tanısı kesinse başvuradan sonraki ilk 48 saat içinde BT çekilmesine gerek yoktur. İlk 48 saat içinde çekilen BT'nin hasta sonuçlarında iyileşmeye katkısı olmadığı gibi yatış süresinde uzama ve nekroz derecesinin hafif algılanması gibi sonuçları mevcuttur (76).

AP, heterojen kontrastlanma, pankreasta büyüme gibi bulgular verebilir. Nekrotik doku ise intravenöz kontrast uygulamasından sonra dokunun kontrast tutmamasıyla tanı alır. BT'de koledok taşı, pankreas kitlesi ve kistik neoplaziler tespit edilebilir.

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme: MR ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) kesitsel incelemeler içinde AP'yi teşhis etmede, ciddiyetini evrelemede ve prognozu değerlendirmede giderek daha fazla

kullanılmaya başlanmıştır (77). Bunun sebebi olarak pankreas ve çevresindeki sıvı ve katı koleksiyonların daha iyi ayırt edilmesi, inflamasyon, rezidüel volüm ve fibrotik değişikliklerin daha iyi karakterizasyonu sayılabilir. MR görüntülemenin radyasyon gerektirmediği ve gadolinyumun iyotlu kontrastla karşılaştırıldığında daha düşük nefrotoksisite riski olduğu için BT'ye kıyasla daha az kontraendikasyonu bulunmaktadır.

Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP): Kolanjit ile komplike pankreatit vakalarında acil yapılması önerilir. Yapılan çalışmalarda rutin ERCP'nin kolanjit veya biliyer obstrüksiyonu olan hastalar dışında biliyer pankreatitte mortalite veya morbiditeyi etkilediğine dair kanıt bulunamamıştır (78).

Endoskopik ultrasonografi (EUS): İdiyopatik olduğu düşünülen hastalarda, biliyer etioloji ekarte edildiyse, mikrolitiazisi saptamak için endoskopik ultrasonografi düşünülebilir. Özellikle 50 yaş üstü hastalarda pankreatik maligniteleri dışlamak için kesitsel görüntüleme yapılmalıdır. İdiyopatik AP'li hastalarda EUS'un safra çamurunu veya kronik pankreatiti tespit ettiğini gösteren çalışmalar vardır (79).

2.2.8 Şiddet Skorlama Sistemleri

AP kliniğine sahip hastaların %15-25'inde orta ve şiddetli pankreatit gelişir. Bu hastalarda uzun süreli ağrı, oral alım bozukluğu ve uzun süreli hastane yatışları görülebilir. AP, ek komorbiditesi olan hastalarda mortalitesi yüksek seyretmektedir. Hastalık şiddetinin belirlenmesi; mortalite ve morbiditesi yüksek olan hastaları ve bakım düzeylerini belirlemede önemlidir. Hastaların %65-70'i semptomların birkaç gün içinde azalmasıyla komplike olmayan bir seyir izler. Demografik yapı ve sağlık hizmetlerine ulaşımına bağlı olarak genel mortalite %1 ile %5 arasında değişmektedir (80).

Hastalık şiddetini belirlemede bazı klinik belirteçler ve laboratuvar ölçümleri mevcuttur. Bu belirteçlere örnek olarak ileri yaşın kötü prognostik faktör sayılması verilebilir. Hastanın ilk semptomlarının başlamasıyla hastaneye yatış süresi arasında 24 saatten az olması pankreatit şiddetinde artma ile ilişkilendirilmiştir (81).

Skorlama sistemleri:

Atlanta kriterleri: Revize edilmiş Atlanta sınıflaması hastalığı morfolojik olarak iki, hastalık şiddetini ise üç kategoriye ayırır. Morfolojik sınıflama akut interstisyel ödematöz pankreatit ve akut nekrotizan pankreatit olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Atlanta kriterleri

1-Hafif: Lokal komplikasyon ve organ yetmezliği yoktur
2-Orta: Lokal komplikasyon (pankreatik-peripankreatik sıvı koleksiyonu) veya geçici (<48 saat) organ yetmezliği mevcuttur
3-Ağır: Bir veya daha fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği mevcuttur

Atlanta skorlama sisteminde organ yetmezliği için Modifiye Marshall skorlama sistemi kullanılır. Modifiye Marshall Sistemi en az birinin varlığı ile tanımlanmıştır (82):

1-Şok: Sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması

2-Pulmoner yetmezlik: PaO₂ değerinin 60 mmHg altında olması

3-Renal yetmezlik: Rehidrasyon sonrası kreatinin değerinin 2 mg/dl'nin üstünde olması

Ranson kriterleri: On bir kriterden oluşan skorlama sisteminde kriterlerden beşi ilk başvuru anında, altısı sonraki 48 saat içinde değerlendirilir. Ranson kriterleri bilier ve nonbilier pankreatit için ayrı ayrı hesaplanır.

Başvuru anında değerlendirilen kriterler arasında yaş, lökosit sayısı, kan şekeri, serum laktik dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) bulunmaktadır. Başvuradan sonraki ilk 48 saatte değerlendirilen kriterler arasında ise hemotokrit, kan üre nitrojeni (BUN), serum kalsiyumu, baz açığı, tahmini sıvı sekestresyonu ve arter kan gazındaki parsiyel arteriyel oksijen basıncı bulunmaktadır (Tablo 5).

Toplam skor üç puan altındaysa mortalite %0-3, skor üçten büyükse mortalite %11-15, skor altı puandan yüksekse mortalite %40 olarak değerlendirilir. Ranson kriterleri (83):

Tablo 5: Ranson kriterleri

Bilier pankreatit	Non bilier pankreatit
<p>Başvuru</p> <p>Yaş>70</p> <p>Lökosit>18 000/mm³</p> <p>Kan şekeri >220 mg/dl</p> <p>Serum LDH>400 IU/dl</p> <p>AST>250 IU/dl</p>	<p>Başvuru</p> <p>Yaş>55</p> <p>Lökosit>16 000/mm³</p> <p>Kan şekeri >200 mg/dl</p> <p>Serum LDH>350 IU/dl</p> <p>AST>250 IU/dl</p>
<p>İlk 48 saatte</p> <p>Hct'de %10 üzerinde düşüş</p> <p>BUN> 2 mg/dl artış</p> <p>Serum kalsiyum<8 mg/dl olması</p> <p>Baz açığı>5 mEq/L olması</p> <p>Tahmini sıvı sekestresyonu>4 L</p>	<p>İlk 48 saatte</p> <p>Hct'de %10 üzerinde düşüş</p> <p>BUN> 5 mg/dl artış</p> <p>Serum kalsiyum<8 mg/dl olması</p> <p>Baz açığı>4 mEq/L olması</p> <p>Tahmini sıvı sekestresyonu>6 L</p> <p>Arter PaO₂< 60 mmHg olması</p>

Hct: Hematokrit LDH: Laktat Dehidrogenaz PaO₂: parsiyel arteriyel oksijen basıncı BUN: kan üre nitrojeni
AST: aspartat aminotransferaz

Modifiye Glaskow II (İmrie) Skoru: Glasgow skoru mortaliteyi tahmin etmede etiyolojiden bağımsız iyi bir prognostik araçtır (84). Hem alkole bağlı hem de biliyer pankreatitte şiddet değerlendirmesinde %56-85 sensitivitesi mevcuttur. Skor sekiz kriter kullanılarak hesaplanır ve toplam skor ≥ 3 ise ciddi AP olarak kabul edilir. Daha az parametrenin kullanılıyor olması nedeniyle Ranson skorlamasından daha çok tercih edilir (85) (Tablo 6).

Tablo 6: Modifiye İmrie kriterleri

İlk 48 saat içinde
pO ₂ < 60 mmHg
Yaş>55
WBC>15 000/mm ³
Kalsiyum<8 mg/dL
BUN>45 mg/dL
LDH>600 U/L
Albumin<3,2 mg/dL
Glukoz>180 mg/dL

WBC: white blood cell, BUN: kan üre nitrojeni, LDH: laktik dehidrogenaz, Po₂: parsiyel oksijen basıncı

APACHE II skoru: APACHE yoğun bakım hastalarında kullanılan yaş ve kronik hastalık dahil 12 parametre içeren bir skora sistemidir. AP şiddetini tahmin etmede iyi bir negatif prediktif değere sahiptir. Skoru; kullanımının karmaşık olması, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapmaması nedeniyle kullanımında bazı kısıtlamalar söz konusudur (18).

BISAP skoru: BISAP skoru akut pankreatitte hastalık ciddiyetini tahmin etmede kullanılan yatakbaşı skora sistemidir. Bu indeks hem şiddetli akut pankreatiti ayırt etmede hem de mortalite için iyi bir öngörü performansına sahiptir. Hasta başvurusundan sonraki ilk 24 saatlik verilerden hesaplanması nedeniyle kolaydır. Ranson kriterleri ve APACHE II skoru gibi diğer skora sistemleriyle karşılaştırıldığında, BISAP skoru özgüllük açısından daha iyi performans gösterir ancak mortalite ve için yetersiz bir duyarlılığa sahiptir. BISAP skoru 0-2 puan arasında %2'den düşük mortaliteyi gösterir ve 3-5 puan arasında ise %15'ten yüksek mortaliteyi gösterir (86).

BISAP skoru:

1-- BUN>25 mg/dL

2- Anormal mental durum (Glaskow Koma Skoru<15)

3-SIRS kanıtı

4-Yaş>60

5-Plevral effüzyon varlığı

SIRS skoru: Uluslararası kılavuzlar, başvuru sırasında gelişen ve 48 saat devam eden sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun ciddi akut pankreatiti öngördüğünü belirtmektedir (87). Kalıcı SIRS, geçici SIRS ile karşılaştırıldığında %25'lik mortaliteyle ilişkilidir (88). Bununla birlikte, kalıcı SIRS mortaliteyi tahmin etmede %77 duyarlılık, %89 özgüllüğe sahiptir. Başvuru anındaki SIRS için mortalite için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %31'dir (89, 90). SIRS kriterleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: SIRS kriterleri

Aşağıdaki koşullardan iki veya daha fazlası:
1-Ateş> 38,3°C veya <36,0°C
2-Kalp hızı>90 atım/dk
3-Solunum hızı>20/dk veya PaO ₂ <32 mmHg
4-WBC>12 000/mm ³ ,<4000/mm ³ veya bant formunun %10 üzerinde olması

WBC: white blood cell, PaO₂: parsiyel arteriyel oksijen basıncı

Balthazar skoru (BT şiddet indexi): Balthazar skoru BT'de sıvı koleksiyonu, nekroz varlığı ve inflamasyon derecesiyle hesaplanır. Puanlama sisteminde altı puan ve üzeri ciddi hastalığı gösterir, en yüksek puan 10'dur (Tablo 8). Hastalık şiddetini belirlemede önemli sistemlerden biridir; yapılan

çalışmalarda nekrozun %30'dan büyük olması mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (91). Nekrozun varlığı hastalık ciddiyeti ile ilişkilendirilirken organ yetmezliği arasında bir ilişki yoktur (92).

Tablo 8: Balthazar skoru

Kontrastsız BT bulgularına göre derecendirme		
Grade	Bulgular	Skor
A	Normal pankreas dokusu	0
B	Pankreasın peripankreatik inflamasyon olmadan fokal ya da diffüz büyümesi	1
C	Pankreatik ve peripankreatik inflamasyon	2
D	İntrapankreatik ve ekstra pankreatik sıvı koleksiyonu	3
E	Pankreas veya retroperitoneumda 2 veya daha fazla gaz koleksiyonları	4
Kontrastlı BT bulgularına dayalı nekroz skoru		
Nekroz (%)		Skor
0		0
<33		2
33-50		4
≥50		6

Harmless Akut Pankreatit Skoru: Hasta başvurusundan sonraki 30 dakika içinde hesaplanır. Üç parametre dikkate alınarak hesaplanır, bu parametreler yoksa pankreatit zararsız kabul edilir (93). Parametreler:

- 1-Peritonit muayene bulgularının (defans-rebound) olması
- 2- Serum kreatinin≥ 2 mg/dL olması
- 3- Hct erkeklerde≥ % 43, kadınlarda≥ % 39,6 olması

2.2.9 Akut Pankreatit Komplikasyonları

Akut pankreatitte hastalık hastaların çoğunda hafif seyirlidir. Hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde lokal veya sistemik komplikasyon veya organ yetmezliği bulunur (18). AP komplikasyonları lokal ve sistemik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir.

Lokal komplikasyonlar: Lokal komplikasyonlar arasında akut peripankreatik sıvı koleksiyonu (AFPC), pankreatik psödokist, akut nekrotik koleksiyon (ANC) ve walled of necrosis; duvarlı nekroz (WON) sayılabilir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar pankreatit başlangıcından dört haftadan kısa bir sürede gelişebilirken, pankreatik psödokist ve duvarlı nekroz genellikle akut pankreatit başlangıcından dört haftadan daha uzun süre sonra ortaya çıkar (80).

Akut peripankreatik sıvı toplanması (APFC): APFC nekroz içermeyen interstisyel ödematöz pankreatit ile ilişkilidir. Sıvı koleksiyonları genellikle pankreatitin erken evresinde başlar ve psödokist özellikleri taşımaz, iyi tanımlanmış bir duvara sahip değildir (94).

- Sıvının homojen olması
- Sıvı koleksiyonunu çevreleyen duvarın olmaması
- Pankreas içine uzanım olmaması

Pankreas psödokisti: Pankreas psödokisti, genellikle pankreasın dışında bulunan minimal nekroz içeren veya hiç içermeyen epiteli olmayan inflamatuvar bir duvarla çevrili düzgün sınırlı sıvı topluluğudur (95). Pankreas psödokistleri genellikle interstisyel ödematöz pankreatit başlangıcından dört hafta sonra ortaya çıkar. Psödokistler kendiğinden regrese olabilir fakat komplikasyon (enfeksiyonlar, biliyer ya da duodenal obstrüksiyon) geliştiğinde veya hasta semptomatikse drenaj gerektirir (2). Psödokist BT kriterleri (80):

- Düzgün sınırlı, genellikle yuvarlak veya oval yapıda olması
- Sıvı içeriğinin homojen olması

-Solid komponent içermemesi

-Tamamen kapsülle çevrili iyi sınırlanmış duvar içermesi

Akut nekrotik sıvı koleksiyonu: Pankreas parankimi ve/veya peripankreatik dokuları tutan tanımlanabilir duvarı olmayan sıvı koleksiyonudur. BT kriterleri:

-Akut nekrotizan pankreatit durumunda ortaya çıkması

-Heterojen olması ve solid kompanenetler içermesi

-Koleksiyonu kapsayan tanımlanabilir bir duvar olmaması

-İntrapankreatik ve /veya ekstrapankreatik olması

Duvarla çevrili nekroz (WON): WON genellikle nekrotizan pankreatit gelişmesinden 4 hafta sonra ortaya çıkan inflamatuvar bir duvarla çevrelenmiş pankreatik ya da peripankreatik nekrozdur. BT kriterleri (80):

-Heterojen yapıllı sıvı ve solid komponentlere sahiptir

-Tamamen duvarla çevrelenmiştir

-İntrapankreatik ya da ekstrapankreatik olabilir

-Olgunlaşması için akut nekrotizan pankreatit başlangıcından sonra 4 hafta gerekir.

Enfekte olmayan steril nekroz normal şartlarda girişimsel tedavi gerektirmez (87). Ancak 4-8 hafta sonra kitle etkisine sekonder obstrüksiyona (gastrik çıkış, bilier, bağırsak) sebep olması ve kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi kalıcı etkilerinin devam etmesi durumunda müdahale gerektirir (22).

Nekrotizan pankreatite sahip hastaların yaklaşık üçte birinde enfekte nekroz gelişir (18). Enfeksiyon oluşumu, akut nekrotizan pankreatitte önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (96). Nekrozun ciddiyeti ile enfeksiyon riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (97). Enfeksiyon, nekrotizan pankreatit seyirinde genellikle 10 günden sonra görülür (98). Enfeksiyon etkenlerinin çoğu bakteriyel translokasyona bağlı bağırsaktan köken alan organizmalardır (99).

Pankreatik nekroza sahip hastalarda klinik kötüleşme, ateş, sepsis bulgularının görülmesi durumunda enfekte nekrozdan şüphelenilmelidir (87). Bu klinik bulgulara sahip hastalarda görüntüleme gaz varlığında enfeksiyonu teşhis için rutin olarak ince iğne aspirasyonu gerekmez (80). Enfekte nekroz tanısı konulan hastalara pankreasa iyi nüfuz eden ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Enfekte nekrozu stabil seyreden hastalarda antibiyotiklere en az dört hafta devam edilerek nekrozektomi geciktirilmeye çalışılır (100). İyileşmeyen hastalarda müdahalenin seçimi koleksiyonun anatomisi ve bireysel hasta faktörlerine bağlıdır ve endoskopik veya radyolojik bir yaklaşımı içerir (87).

Splanknik venöz tromboz: Splanknik ven trombozu (splenik, portal ve/veya superior mezenterik venler) akut pankreatitli hastaların %1-24'ünde bulunur (101). Akut pankreatitin etkili tedavisi trombozun kendiliğinden çözülmesine neden olabilir. Pıhtı portal veya superior mezenterik vene yayılarak hepatik dekompanseasyona veya barsak perfüzyonunun bozulmasına yol açarsa antikoagülasyon tedavi başlanmalıdır (102).

Psödoanevrizma: Psödoanevrizmalar akut pankreatitin nadir görülen bir komplikasyonudur. Hastalarda açıklanamayan gastrointestinal kanama, hematokrit düşüşü veya pankreas sıvısında ani genişleme olduğunda psödoanevrizmadan şüphelenilmelidir (102).

Sistemik komplikasyonlar: Altta yatan komorbiditenin alevlenmesi Atlanta sınıflandırmasına göre, akut pankreatitin sistemik komplikasyonu olarak tanımlanır. Organ yetmezliği ise Atlanta sınıflandırmasında, sistemik bir komplikasyondan ayrı bir antitedir (80).

Hiperkoagülabilitate nedeniyle oluşan trombüsler ve renal kan akımındaki azalma nedeniyle akut pankreatitte %20 oranında akut böbrek hasarı, proteinüri ve oligüri gelişir. Renal komplikasyonlar böbrek fonksiyonlarına günlük bakılmasıyla takip edilir (80)

Akut pankreatitte aktifleşmiş kininler nedeniyle vazodilatasyon ve permeabilite artışı olur. İntravasküler volümün 3. boşluklara dağılması, renin

anjiotensin sisteminin aktivasyonu ve inflamasyon nedeniyle salınan sitokinlerin miyokarda toksik etkisi ile kalp yetersizliği ve hipotansiyon gelişebilir (80).

2.2.10 Akut Pankreatit Tedavisi

Hastalar ilk başvurduğunda vital değerleri ve oksijen saturasyonu kontrol edilmelidir. Teşhisten önce hastanın oksijen ihtiyacı varsa oksijen tedavisi, intravenöz sıvı resüsitasyonu ve ağrı kesici başlamak genellikle endikedir (103). Teşhisten sonra tedaviyi yönlendirmek için etyoloji belirlenmelidir. Etiyoloji için hastadan medikal öykü, ilaç öyküsü, alkol kullanımı sorgulanıp hastanın biyokimyasal tetkikleri istenilir ve gerek görülürse görüntüleme yapılır.

Şiddetli akut pankreatitte anürik, derin asidoza sahip, solunum yetmezliği, şok bulguları olan ya da komadaki hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü endikedir (87). Bu hastaların yoğun bakım ünitesinde desteklenmesi sistemik sekelleri en aza indirebilir.

Başlangıç tedavisinin temel amacı, sıvı ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek, ağrı kontrolü ve komplikasyonları önlemektir. Bağırsakları dinlendirmek için oral alımın kapatılması, profilaktik antibiyotiklerin rutin kullanımı ve erken opiat analjeziden kaçınma, randomize çalışmalarda geçersiz kılınmıştır (1, 104-106) Ancak hastada şiddetli mide bulantısı, kusma veya karın ağrısı varsa oral alım kapatılabilir (2).

Sıvı resüsitasyonu: Akut pankreatitte inflamasyona sekonder vasküler geçirgenlikte artma olmasıyla intravasküler kompartmandan ekstrasvasküler kompartmana sıvı kaybı olur (107). Ayrıca oral alımın bozulması, bulantı ve kusma nedeniyle artan sıvı kaybı hematokritte artışa ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (108). Erken intravenöz sıvı resüsitasyonu ile üçüncü boşluklara kayıp azalır, doku perfüzyonunda artış sağlanır (109).

Hastalık başlangıcından sonraki 24 saat içinde sıvı desteğinin başlatılması daha düşük kalıcı SIRS oranları ve organ yetmezliğiyle ilişkili bulunmuştur (110, 111). Hastada 24 saatlik kalıcı hemokonsantrasyon olması;

üçüncü boşluklara kaybın artması ve pankreasın hipoperfüzyonu nedeniyle nekrotizan pankreatit ile ilişkilendirilmiştir (112).

Sıvı replasmanının 5-10 mL/kg/saat hızında başlanması önerilir (87). Sıvı resüsitasyonun devam etme hızı aşağıdaki değerlere göre hesaplanır (113):

- Kalp hızı <120 atım/dak
- Ortalama arter basıncı 65-85 mmHg
- İdrar çıkışı >0,5-1 cc/kg/saat
- Hematokrit %35-44 olmalı

Hafif ve orta şiddetli pankreatit vakalarında genellikle sıvı tedavisine yanıt alınır ancak şiddetli vakalarda agresif sıvı tedavisinin çeşitli riskleri mevcuttur (114). Bu riskler arasında daha fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı, artmış sepsis oranları ve yüksek mortalite sayılabilir (115). Bu nedenlerle sıvı replasman hızları, yaş ve komorbiditeler gibi faktörler göz önünde bulundurularak her hastaya göre dikkatlice ayarlanmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda ilk sıvı resüsitasyonunun ringer laktat ile yapılmasının saline kıyasla daha faydalı ve antiinflamatuvar etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kesin sonuçlar için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (113).

Ağrı kontrolü: Akut pankreatitte şiddetli karın ağrısı mevcuttur ve çoğu hastada güçlü opioid analjezi gerekir (116). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar opioidlere alternatif olabilir ancak nefrotoksik etkileri mevcuttur. Hafif şiddetli hastalıkta karın ağrısını alevlendirmeyecek oral alıma erken başlama ağrının şiddetini, süresini ve ağrı kesici ihtiyacını azaltabilir (117). Karın ağrısının şiddeti genellikle hastalık şiddeti ve toplam kullanılan ağrı kesici miktarıyla doğru orantılıdır (118).

Beslenme: Akut pankreatit lipoliz, protein katabolizmasının artması, kilo kaybı, insülin direnci nedeniyle hipermetabolik bir süreçtir (119). Tolere edilir edilmez hastalar oral beslenmeye başlanmalıdır (120). Erken oral ya da enteral beslenme daha düşük proinflamatuvar yanıtlar ile ilişkilidir ve bakteriyel

translokasyonu engeller (121). Oral beslenme ile parenteral beslenmedeki katatere bağlı enfeksiyon riski azalmış olur.

Antibiyotikler: Akut pankreatitte hastalık şiddeti ve hastalık morfolojisi fark etmeksizin rutin antibiyotik kullanımı önerilmez (122). Hastaların yaklaşık %20'sinde pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları gibi pankreas dışı enfeksiyonlar görölür (123). Eğer enfeksiyondan şüpheleniliyorsa kaynağa göre tedavi başlanılmalıdır.

2.3 Omentin

Adipokinler yağ dokudan salınan, hücreden hücreye sinyal taşıyan moleküllerdir. Adipokinler Tip 2 DM, lipid metabolizması, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (124). Omentin-1, adipoz dokudan salgılanan ve yeni keşfedilen adipokinlerden biridir (125).

Omentin, 313 amino asitlik bir hidrofilik adipokindir, negatif formunda glikolize bir trimer olarak görölür (125). Omentin-1 ve omentin-2, 1q22-q23 kromozomal bölgesine proksimal olan genleri kodlayan, %83 aminoasit benzerliğine sahip homolog izoformdur (126). Omentini kodlayan gen; leptin, perilin, adiponektin gibi diğer adipokinleri kodlayan genler kadar yaygın bulunmaktadır (124).

Omentin en fazla omental yağ dokudan üretilir. Yağ dokudan sonra bağırsak, akciğer ve kalp en az oranda ise böbrek ve kastan üretilir (127). Omentin bilinen adipokinler iğerisinde depo spesifik özelliği olan ilk adipokindir ve bu özellik lokal hormonlara, adipokinlere, büyüme faktörlerine bağlı olabilmektedir (128).

Omentin-1, serumda 100 ng/mL-1 µg/mL konsantrasyonla dolaşımdaki ana formdur (124). Omentin seviyeleri obezite ile ters orantılıdır (129).

Yapılan çalışmalarda serumdaki yüksek omentin seviyeleri zayıflıkla ilişkilili bulunmuştur (130, 131). Ek olarak Tip 2 DM, diyabetik nöropati, polikistik over sendromu, gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda omentin seviyelerinin düşük olduğu çalışmalar mevcuttur (132-134). Omentin enerji homeostazında önemli rollere sahiptir ve antiinflamatuvar, antiaterojenik,

antidiyabetik ve obeziteyle ilişkili metabolik sendroma karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır (129, 135, 136). Omentin-1, adenozin monofosfat (AMPK) fosforilasyonunu inhibe ederek de insülin aracılı glukoz alımını artırmaktadır (136).

Omentin endotel hücrelerinde endotelial nitrik oksit sentaz fosforilasyonunu artırarak TNF-alfa üretimine engel olarak antiinflamatuvar etki gösterir (135). Ayrıca nitrik oksit artışıyla vazodilatasyona sebep olur. Vazodilatasyon ve serum omentin düzeyinin sistolik kan basıncı ile negatif korelasyon göstermesiyle ateroskleroza karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (137). Omentin vasküler düz kas hücrelerinde fosfotidilinositol-3 kinaz ve protein kinaz B sinyal yollarıyla osteoblastik farklılaşmayı inhibe edip arteriyel kalsifikasyona karşı koruma sağlar (138).

2.4 Visfatin

Visfatin, 491 amino asitten oluşmuş 52 kDa ağırlığındaki bir adipokindir. Visfatin kodlayan gen 7.kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (139).

Visfatinin intrasellüler ve ekstrasellüler iki farklı formu bulunmaktadır. İntrasellüler formu; hücrel metabolik olayların düzenlenmesinde nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı enzimlerin aktivitesinin sürdürülmesine katkıda bulunur. Ekstrasellüler form farklı hücrelerden salgılanarak endokrin ve parakrin etkiler gösterir (140). Visfatin temel olarak visceral yağ dokudan sentez edilir. Aynı zamanda lenfosit, monosit, nötrofil, karaciğer, iskelet kası ve akciğerde sentezlenmektedir (141). Yapılan çalışmalarda visfatinin adipoz dokuda adiposit dışında makrofajlar ve fibroblastlar gibi hücrelerden sentezlendiği gösterilmiştir (142). Bazı çalışmalarda visceral yağ dokuda beden kitle indeksi arttıkça visfatin sentezinin arttığı, subkutan yağ dokuda ise tam tersi olarak sentezin azaldığı gösterilmiştir (143).

Visfatinin insülin benzeri etkiler gösterip plazma glukozunu düşürdüğü rapor edilmiştir. Bu nedenle visfatin antidiyabetik bir adipositokindir. Visfatin adiposit ve kas hücrelerinde glikoz alımını artırır, hepatositlerden glikoz çıkışını azaltır (144).

Visfatin proanjiogenik bir molekül olup hipoksi ile visfatinin gen transkripsiyonu aktive olmaktadır (145). Ayrıca visfatin vasküler endotel hücre büyüme faktörü (VEGF) ile endotel hücrelerinde proliferatif etkiye sahiptir (140). Visfatinin bu proanjiogenik etkileriyle iskemik hastalıklarda faydalı olsa da kanser progresyonunda olumsuz etkileri olabilir. Visfatin endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerini arttırarak inflamasyon ve oksidasyonda önemli rol oynar (146).

Visfatin, B hücre matürasyonunu stimüle etmesi ve nötrofil apoptozisini inhibe etmesi nedeniyle sitokin olarak sınıflandırılmaktadır (141). Yapılan çalışmalarda visfatinin proinflamatuvar etkili olduğu ve IL-1 β , TNF- α ve IL-6 sentezini indüklediği gösterilmiştir (147). Yüksek konsantrasyonlarda antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-1Ra sentezini indüklediği saptanmıştır (148). Ek olarak T hücre aktivasyonu için intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), CD40 (cluster of differentiation) ve CD80 gibi önemli olan moleküllerin monositlerde yüzey ekspresyonunu arttırmaktadır (147).

Yapılan çalışmalarda perivasküler visfatinin parakrin etki ile ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği tespit edilmiştir. Perikoronar ve apikal epikardiyal yağ dokusunda eksprese edilip lokal üretilen ve dolaşımdaki visfatinin myokardiyal fibrozisi indüklemeye etkili olabileceği çalışmalarda ortaya konmuştur (149).

Farklı kanser hücre kültürleriyle yapılan çalışmalarda visfatin ekspresyonu fazla olan hücrelerin apoptozise ve kemoterapötik ajanlara daha dirençli olduğu gösterilmiştir (150). Tümör supresör genlerden p53, apoptozisi indükler, visfatinin ise p53 gen aktivitesini baskılayarak tümör hücrelerinin apoptozisini engeller (151). Tümör varlığında visfatin ekspresyonu artmakta olup bu da tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine Temmuz 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında başvurup akut pankreatit tanısı konulan, Gastroenteroloji Servisine yatışı yapılarak tedavi edilen 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna hastanemiz İç Hastalıkları ya da Gastroenteroloji Polikliniğine rutin kontrol için başvurmuş, kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan 41 birey dahil edildi.

Çalışmamıza alınma ölçütleri; Gastroenteroloji Servisinde yatış yapılarak tedavi ve takip edilmiş, 18 yaşını doldurmuş, imzalı aydınlatılmış onam alınmış hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya gebe, 18 yaşından küçük, malignitesi olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, alkol ve sigara kullanımı, beden kitle indeksi gibi demografik verilerinin yanında hasta grubun hastanede yatış süresi, komplikasyon gelişimi ve pankreatit etiyolojisi de kayıt edildi. Hastaların başvurudan sonraki 48 saat içinde Modifiye Glaskow Prognostik Skorları (Modifiye İmrie Skoru) hesaplandı. İmrie skorunu hesaplamada hastaların yaşı, pO₂, WBC, kalsiyum, BUN, LDH, albumin ve glukoz gibi laboratuvar değerleri kullanıldı. İmrie skoru 3 puan altında olan hastalar hafif-orta pankreatit; skoru 3 ve üzeri olanlar ciddi pankreatit olarak sınıflandırıldı.

Hastaların yatış anı, taburculuk öncesi ve kontrol grubunun tüm laboratuvar tetkikleri kayıt altına alındı. Hastalardan yatış anında ve taburculuk öncesinde serum omentin-1 ve visfatin düzeylerinin ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan örnekler 1500 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen kanlar gastroenteroloji kliniği endoskopi ünitesindeki buzdolabında -40°C'de saklandı. Serum omentin düzeyi BT LAB Human Omentin ELISA kiti (Katalog no: E5814Hu; Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, Çin) kullanılarak ölçüldü. Serum visfatin düzeyi BT LAB Human Visfatin ELISA kiti (Katalog no: E0025Hu; Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, Çin) kullanılarak ölçüldü. ELISA kitlerinin analizi için

multiscan FC mikropalak okuyucu (Thermo Scientific Finland) marka cihaz kullanılmıştır.

Verilerin istatiksels analizinde SPSS Version 26 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Demografik veriler, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler için normallik testi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İekli grup karşılaştırılmalarında sayısal veriler için Student-T testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan omentin, visfatin ve diğer inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testiyle yapıldı.

Receiver operating characteristics; Alıcı işlem karakteristikleri (ROC) analizi, akut pankreatit ve ağır hasta grubunu tanımlayabilecek omentin, visfatin ve diğer inflamatuvar parametreleri için en iyi kesme değerini belirlemede kullanıldı. Bağımsız klinik parametrelerin Odds oranları akut pankreatiti öngörmek için tek değişkenli logistik regresyon analizi ile hesaplandı.

Çalışmamız Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 03.11.2022 tarihli 2022/13-12 sayılı etik kurul onayını aldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Gastroenteroloji Servisine Temmuz 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında AP tanısıyla yatışı yapılmış 52 hasta, kontrol grubuna ek hastalığı ve aktif enfeksiyonu bulunmayan 41 kişi dahil edildi. Hasta grubunun 30'u (%57,7) kadın, 22'si (%42,3) erkek; kontrol grubunun 32'si (%78) kadın, 9'u (%22) erkekti. İstatiksel olarak aktif hastalığı belirlemede gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,054$). Hasta grubunun yaş ortalaması $63,6\pm 16,3$ yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması $32,4\pm 8,4$ yıl olarak bulundu. Aktif hastalığı belirlemede yaş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Hasta grubunun alkol kullanım oranı %5,8, sigara kullanım oranı %26,9; kontrol grubunun alkol kullanım oranı %41,4, sigara kullanım oranı %34,1 olarak tespit edildi. Hastaların %73,1'nin, kontrol grubunun %48,8'nin beden kitle indeksi 25 üzerinde bulundu.

Hasta grubun %32,7'sinde DM, %63,5'inde HT, %26,9'unda koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların yatış süresi ortalama $5,8\pm 4,1$ gün idi.

Bilier nedenler 39 (%75) hastada, alkol 3 (%5,8) hastada, hiperlipidemi 4 (%7,7) hastada ve diğer nedenler 6 (%11,5) hastada etiyolojik faktör olarak tespit edildi.

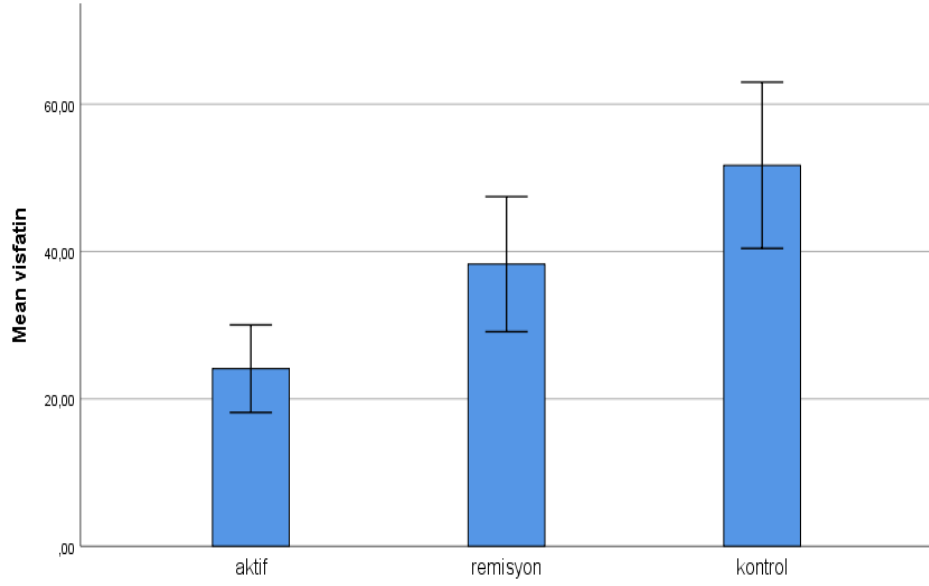
Hasta grubunun %9,6'sında komplikasyon geliştiği görüldü. Modifiye Glaskow Prognostik Skoru (İmrie skoru)'na göre hafif-orta grupta 29 (55,8), ağır grupta 23 (44,2) hasta mevcuttu. Hastaların tüm demografik verileri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Çalışmadaki bireylerin demografik ve klinik özellikleri

	Akut pankreatit (n:52)	Kontrol (n:41)
Yaş (yıl)	63,6±16,3	32,4±8,4
Cinsiyet n(%)		
Kadın	30 (57,7)	9 (22,0)
Erkek	22 (42,3)	32 (78,0)
Alkol kullanımı n (%)	3 (5,8)	17 (41,4)
Sigara kullanımı n (%)	14 (26,9)	14 (34,1)
BKİ (Beden Kitle İndeksi) (kg/m²)		
BKİ<25	14 (26,9)	21 (51,2)
BKİ>25	38 (73,1)	20 (48,8)
Ek hastalık n(%)		
DM	17 (32,7)	-
HT	37 (63,5)	-
KAH	14 (26,9)	-
Diğer	9 (17,3)	-
Yatış Süresi (gün)	5,8±4,1	-
Komplikasyon		
Var	5 (9,6)	-
Yok	47 (90,4)	-
Etyoloji n(%)		
Bilier	39 (75,0)	-
Alkol	3 (5,8)	-
Hiperlipidemi	4 (7,7)	-
Diğer	6 (11,5)	-
mGKS skoru n(%)		
Hafif-orta	29 (55,8)	-
Ağır	23 (44,2)	-

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı

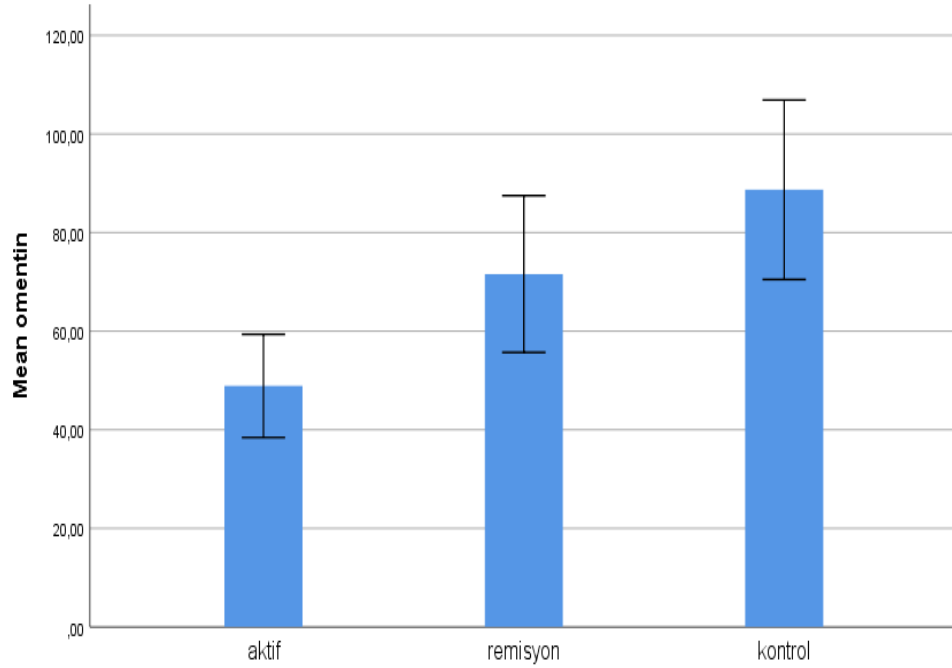
Hasta grubu aktif dönem serum visfatin düzeyleri ortalama 24±21,3 ng/ml, remisyon döneminde 38,3±32,9 ng/ml, kontrol grubunda ise 51,7±35,7 ng/ml olarak bulunmuştur. Serum visfatin düzeylerinin dağılımı Şekil 1'de özetlenmiştir. Serum visfatin düzeyleri arasında aktif dönem ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p<0,001). Remisyon dönemi ve kontrol grubu visfatin düzeyleri Şekil 1'de görüldüğü gibi benzer dağılıma sahiptir ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p=0,063)



Şekil 1: Serum Visfatin düzeylerinin aktif, remisyon ve kontrol gruplarındaki dağılım grafiği

Hasta grubu aktif dönem serum omentin-1 düzeyleri ortalama $48,8 \pm 37,6$ ng/L, remisyon döneminde $71,6 \pm 57,1$ ng/L, kontrol grubunda ise $88,6 \pm 57,7$ ng/L olarak bulunmuştur. Hasta grubu aktif dönem ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0,001$).

Hasta grubu remisyon dönemi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Şekil 2'de gösterildiği gibi serum omentin-1 dağılımları benzer bulunmuştur. İki grup omentin-1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,157$).



Şekil 2: Serum Omentin-1 düzeylerinin aktif, remisyon ve kontrol gruplarındaki dağılım grafiği

Hasta grubunun aktif ve remisyon dönemi laboratuvar değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Aktif ve remisyon dönemi arasında serum CRP, WBC, Hb, Hct, PLR, NLR, AST, ALT, üre, LDH, glukoz, albumin, kalsiyum, ALP, total bilirubin, omentin ve visfatin arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0,05$). PLT, kreatinin ve GGT değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Akut pankreatit tanısında sık kullanılan inflamatuvar beliteçlerden biri olan CRP düzeyi hasta grubu aktif döneminde $118,4 \pm 93,4$ mg/L, remisyon döneminde $25,6 \pm 17,4$ ng/mL bulundu ($p < 0,001$). Aktif dönemde WBC sayısı $12,7 \pm 4,3$ /mm³ $\times 10^3$, remisyon döneminde $8,7 \pm 3$ /mm³ $\times 10^3$ olarak tespit edildi ($p < 0,001$). Akut pankreatit tanısı ve şiddetini belirlemede kullanılan hematolojik belirteçlerden biri olan NLR aktif dönemde $18,8 \pm 48,8$, remisyon döneminde $4,6 \pm 3,9$ olarak bulundu ($p = 0,041$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta grubu aktif ve remisyon dönemi laboratuvar verileri

	Aktif dönem	Remisyon	P
CRP (mg/L)	118,4±93,4	25,6±17,4	<0,001
WBC (/mm ³ x10 ³)	12,7±4,3	8,7±3	<0,001
Hb (g/dL)	11,9±2	10,9±1,9	0,011
Hct (%)	35,7±5,9	32,9±5,5	0,015
PLT (/mm ³ x10 ³)	244,6±133,8	260,4±125,4	0,536
PLR	261,3±223,3	156,6±105,2	0,003
NLR	18,8±48,8	4,6±3,9	0,041
AST (U/L)	131,7±160,6	26,5±27	<0,001
ALT (U/L)	130,4±161,18	51,3±82,9	0,002
BUN (mg/dl)	50,4±44,1	33,8±27,4	0,024
Kreatinin (mg/dl)	1,3±1,7	1,1±1,6	0,493
LDH (U/L)	297,5±161,4	197,3±77,1	<0,001
Glukoz (mg/dl)	132,3±58,5	107,9±37,7	0,013
Albumin (g/dl)	3,4±0,5	3,6±0,5	0,014
Kalsiyum (mg/dl)	8,3±0,7	8,9±0,6	<0,001
ALP (U/L)	198,9±214,8	128,1±97,4	0,034
GGT (U/L)	251,8±306,8	158,0±217,4	0,075
Total bilirubin(mg/dl)	1,8±2,2	0,7±0,5	<0,001
Omentin (ng/L)	48,8±37,6	71,58±57,11	0,019
Visfatin (ng/ml)	24±21,3	38,2±32,9	0,011

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein, Hb: hemoglobin, Hct: hemotokrit, PLT: plaket, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin transaminaz, BUN: kan üre nitrojeni, LDH: laktik dehidrojenaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz

Aktif dönem ve kontrol grubu arasındaki inflamatuvar parametreler arasındaki fark Tablo 11'de ayrıntılı gösterilmiştir. Aktif dönem ve kontrol grubu arasında WBC, hemoglobin, PLR, NLR, CRP, omentin ve visfatin seviyeleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p<0,001$). PLT düzeyleri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır ($p>0,05$). WBC aktif dönemde ortalama $12,7\pm4,3$ /mm³x10³, kontrol grubunda $6,8\pm1,8$ /mm³x10³ olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 11: Akut pankreatit aktif dönem ve kontrol grubu inflamatuvar parametreler

	Aktif dönem	Kontrol grubu	T skor	P
WBC (/mm ³ x10 ³)	12,7±4,3	6,8±1,8	8,727	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	11,9±2	13,1±1,1	-3,666	<0,001
PLT(/mm ³ x10 ³)	244±133	267±55	-1,086	0,281
NLR	18,8±48	1,8±0,5	2,514	0,015
PLR	261±223	126±27	4,314	<0,001
CRP (mg/L)	118,4±93,4	1,7±1,1	9,009	<0,001
Omentin (ng/L)	48,8±37,6	88,6±57,6	-3,824	<0,001
Visfatin (ng/mL)	24±21,3	51,7±35,7	-4,371	<0,001

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein, PLT: Platalet

Hasta grubu remisyon dönemi ve kontrol grubunun inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir. WBC, Hb, NLR ve CRP değerlerinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). PLT, PLR, omentin ve visfatin değerleri arasında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan belirteçlerden WBC; remisyon dönemi hasta grubunda $8,8\pm3,0$ /mm³x10³, kontrol grubunda $6,9\pm1,8$ /mm³x10³ bulundu ($p<0,001$). NLR düzeyi remisyon dönemi hasta grubunda $4,7\pm3,9$, kontrol grubunda $1,8\pm0,6$ olarak bulundu ($p<0,001$). Sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerden olan CRP remisyon dönemi hasta grubunda $25,6\pm17,5$ mg/L, kontrol grubunda ise $1,7\pm1,1$ mg/L seviyesinde tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 12: Remisyon ve kontrol grubu inflamatuvar parametreler

	Remisyon	Kontrol grubu	T skor	P
WBC (/mm ³ x10 ³)	8,8±3,0	6,9±1,8	3,714	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	11,0±1,9	13,2±1,1	-6,850	<0,001
PLT (/mm ³ x10 ³)	260,5±125,4	267,2±55,5	-0,301	0,764
NLR	4,7±3,9	1,8±0,6	5,077	<0,001
PLR	156,7±105,3	126,3±27,2	1,983	0,052
CRP (mg/L)	25,6±17,5	1,7±1,1	9,846	<0,001
Omentin (ng/L)	71,6±57,1	88,6±57,7	-1,427	0,157
Visfatin (ng/mL)	38,3±32,9	51,7±35,7	-1,879	0,063

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein, PLT: Platalet

Hastalık şiddeti Modifiye Glaskow Prognostik Skorlama Sistemiyle hesaplandığında 29 hasta hafif-orta şiddetli, 23 hasta ağır şiddetli grupta yer aldı. Hafif-orta ve ağır şiddetli grupta yer alan hastaların omentin- visfatin düzeyleri ve diğer inflamatuvar parametreleri Tablo 13'de gösterildi. Omentin değeri hafif-orta grupta 63,1±45,1 ng/L, ağır şiddetli grupta 30,9±9,5 ng/L bulunarak iki grup arasında anlamlı istatikselsel fark tespit edildi (p=0,001). Visfatin değeri ise hafif-orta grupta 31,7±26,1 ng/mL, ağır şiddetli grupta 14,5±4,2 ng/mL bulunmuştur. İki grup arası visfatin değerlerinde anlamlı istatikselsel fark bulunmuştur (p=0,001). CRP, WBC, NLR değerlerinde de iki grup arasında anlamlı istatikselsel farklar mevcuttur (p<0,05). PLT ve PLR değerlerinde hafif-orta ve ağır şiddetli hasta grupları arasında anlamlı istatikselsel fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 13: Modifiye Glaskow Skorlamasıyla hesaplanan hastalık şiddetine göre Omentin, Visfatin ve diğer çalışma değişkenlerinin karşılaştırılması

	Hafif – Orta AP	Ağır AP	T skor	P
CRP (mg/L)	85,9±85,2	159,5±88,6	-3,042	0,004
WBC(/mm ³ x10 ³)	11,2±3,4	14,7±4,7	-2,983	0,005
PLT (/mm ³ x10 ³)	270,3±161,1	212,3±80,8	1,576	0,121
PLR	227,9±185,1	303,5±162,1	-1,218	0,229
NLR	7,8±7,3	32,9±71,4	-1,888	0,045
Omentin (ng/L)	63,1±45,1	30,9±9,5	3,747	0,001
Visfatin (ng/ml)	31,7±26,1	14,5±4,2	3,506	0,001

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein, PLT: Platalet

Akut pankreatitte omentin, visfatin, CRP ve WBC değerlerinin korelasyon analizi Tablo 14’de özetlenmiştir.

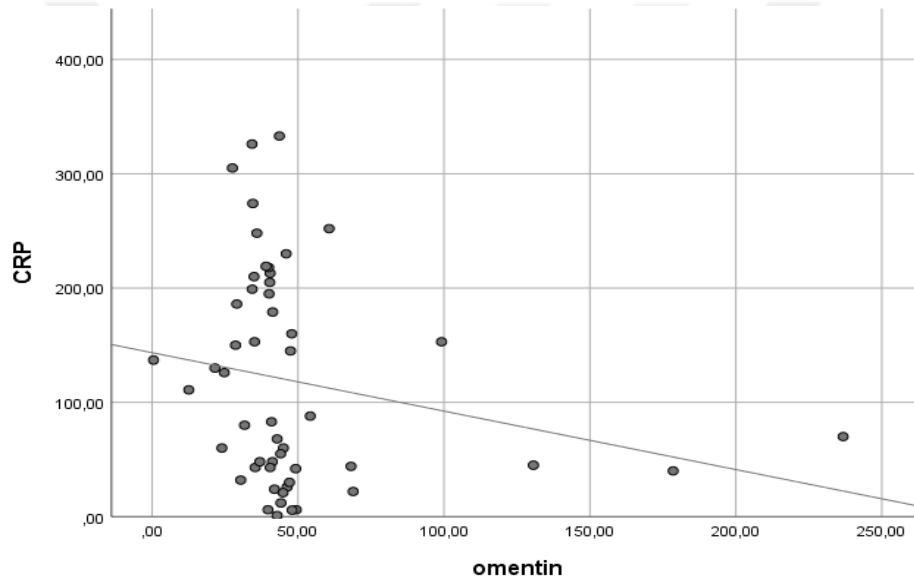
Tablo 14: Akut pankreatitte çalışma değerleri arasındaki korelasyon analizi

	Omentin		Visfatin		CRP		WBC	
	R	P	R	P	R	P	R	P
WBC	-0,394	<0,001	-0,445	<0,001	0,650	<0,001	-	-
CRP	-0,361	0,001	-0,412	<0,001	-	-	0,650	<0,001
Omentin	-	-	0,863	<0,001	-0,361	0,001	-0,394	<0,001
Visfatin	0,863	<0,001	-	-	-0,412	<0,001	-0,445	<0,001

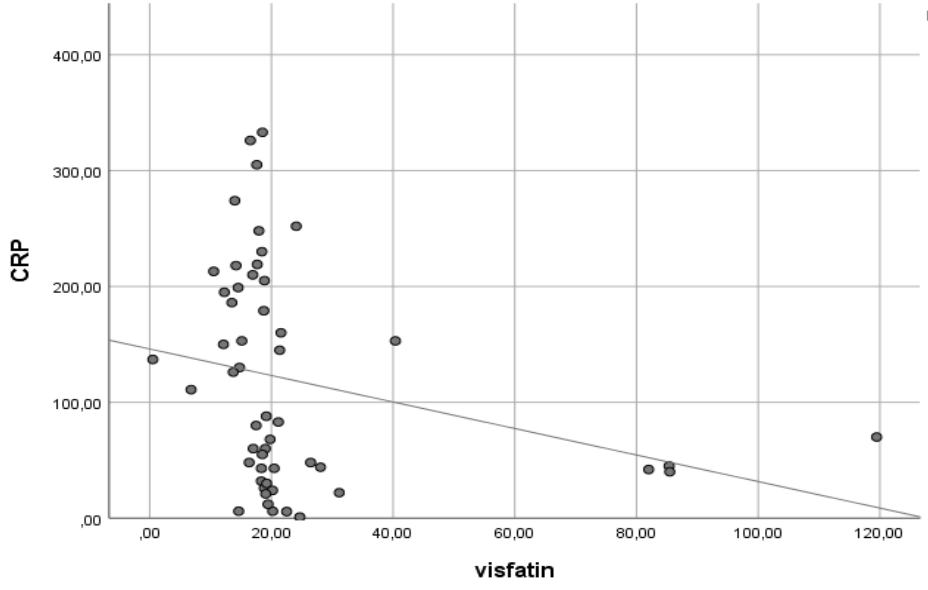
WBC: White blood cell, CRP: C-reactive protein

CRP ile omentin, CRP ile visfatin ve omentin ile visfatin değerleri arasındaki korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5’de gösterilmiştir.

Akut pankreatit aktif hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum omentin-1, visfatin seviyeleri ile CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Şekil 3 ve Şekil 4).

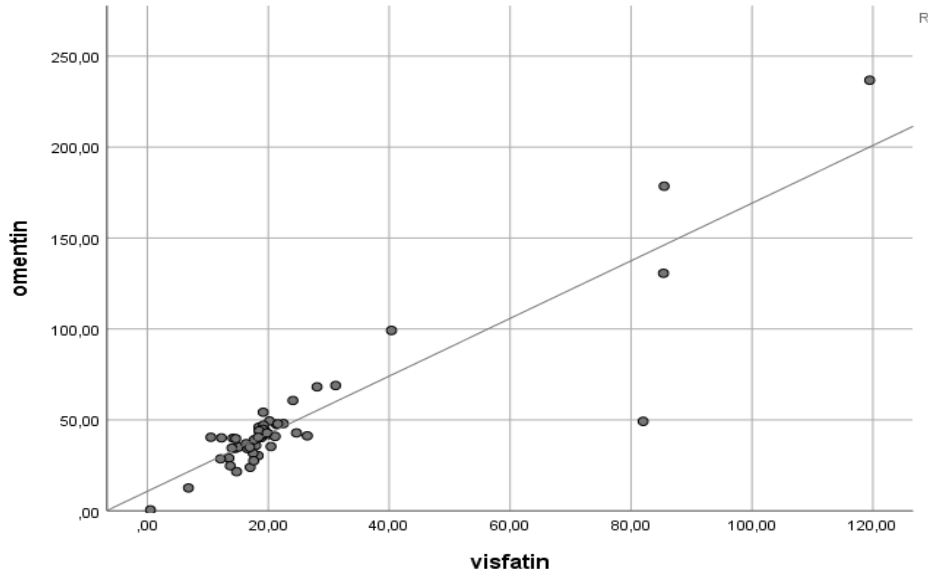


Şekil 3: CRP ve omentin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4: CRP ve visfatin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

Serum visfatin ve omentin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında iki belirteç arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5: Omentin ve visfatin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

Akut pankreatitli hastaları ayırt etmede serum CRP düzeylerinin sensitivitesi %100, spesifitesi %97,30; WBC düzeylerinin sensitivitesi %84,62 spesifitesi %80,56, NLR düzeylerinin sensitivitesi %86,54 spesifitesi %83,33, omentin düzeylerinin sensitivitesi %84,62 spesifitesi %73,17, visfatin düzeylerinin sensitivitesi %76,92 spesifitesi %78,05 olarak bulunmuştur (Tablo 15).

Aktif hastaları predikte etmede en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip belirteç CRP olarak bulundu. Yine aktif hastaları predikte etmede en yüksek pozitif ve negatif prediktif değere sahip belirteç CRP olarak tespit edildi (PPV: %98,09, NPV:%100).

Tablo 15: Akut pankreatitli hastaları belirlemede inflamatuvar belirteçlerin rolü ve ROC analizleri

	AUC	Cut-off	Sensivite(%)	Spesifite(%)	PPV(%)	NPV(%)
CRP	0,987	5,1	100,00	97,30	98,08	100,00
WBC	0,918	8,5	84,62	80,56	86,27	78,38
NLR	0,947	2,4	86,54	83,33	88,24	81,08
Omentin	0,791	50,3	84,62	73,17	80,00	78,95
Visfatin	0,775	21,4	76,92	78,05	81,63	72,73

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein

Modifiye Glaskow Prognostik Skorlama Sistemine göre hafif-orta vakaları ağır vakalardan ayırt etmede en yüksek sensitiviteye sahip belirteç omentin (% 82,61), en yüksek spesifiteye sahip belirteç ise visfatin (%86,21) olarak bulundu. WBC, NLR ve visfatinin sensitivitesi %78,26 olarak tespit edildi. CRP düzeylerinin sensitivitesi %73,91, spesifitesi %72,41, WBC ve NLR değerlerinin spesifitesi %65,52, omentin düzeylerinin spesifitesi %79 olarak bulundu (Tablo 16)

Ağır hastalığı hafif-orta hastalıktan ayırt etmede en yüksek pozitif prediktif değere sahip belirtecin visfatin (%81,82) en yüksek negatif prediktif değere sahip belirtecin omentin (%85,19) olduğu görülmüştür (Tablo 16).

Tablo 16: Modifiye Glaskow sistemine göre hafif hastaları ağır hastalardan ayırt etmede inflamatuvar belirteçlerin rolü ve ROC analizleri

	AUC	Cut-off	Sensivite(%)	Spesifite(%)	PPV(%)	NPV(%)
CRP	0,737	99,5	73,91	72,41	68,0	77,78
WBC	0,723	11,6	78,26	65,52	64,29	79,17
NLR	0,760	7,4	78,26	65,52	64,59	79,17
Omentin	0,868	40,5	82,61	79,31	76,0	85,19
Visfatin	0,826	18,35	78,26	86,21	81,82	83,33

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein

Akut pankreatiti tahmin etmede bazı belirteçlerin tek değişkenli logistic regresyon analizi Tablo 17'de gösterilmiştir. Demografik verilerden yaş hastalığı tahmin etmede istatiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,001$, $OR=1,193$), cinsiyet hastalığı tahmin etmede istatiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,054$, $OR=0,390$).

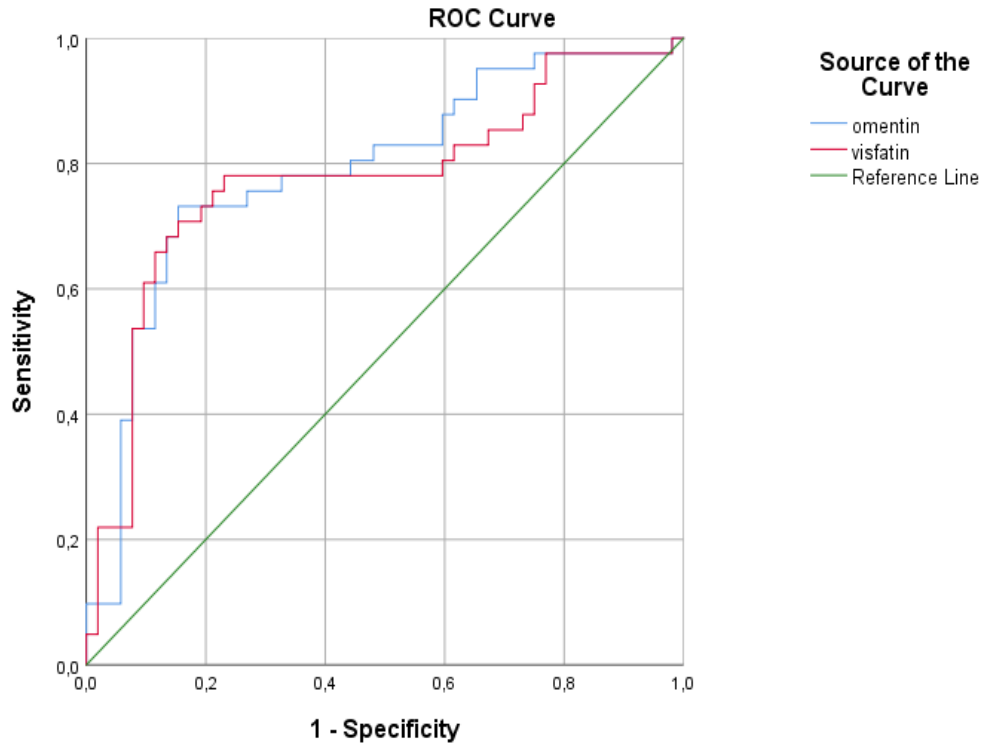
İnflamatuvar belirteçler değerlendirildiğinde WBC, CRP, NLR, visfatin ve omentin değerleri hastalığı tahmin etmede anlamlı istatiksel sonuçlar vermiştir. WBC, NLR ve visfatin için $p<0,001$, CRP için $p=0,008$, omentin için $p=0,001$ bulundu. Hastalık tahmininde WBC için $OR=2,234$, CRP için $OR=3,130$, NLR için $OR=5,564$, visfatin için $OR=0,961$ ve omentin için OR değerleri 0,975 tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17: Akut pankreatiti belirlemede bazı belirteçlerin tek değişkenli logistic regresyon analizi

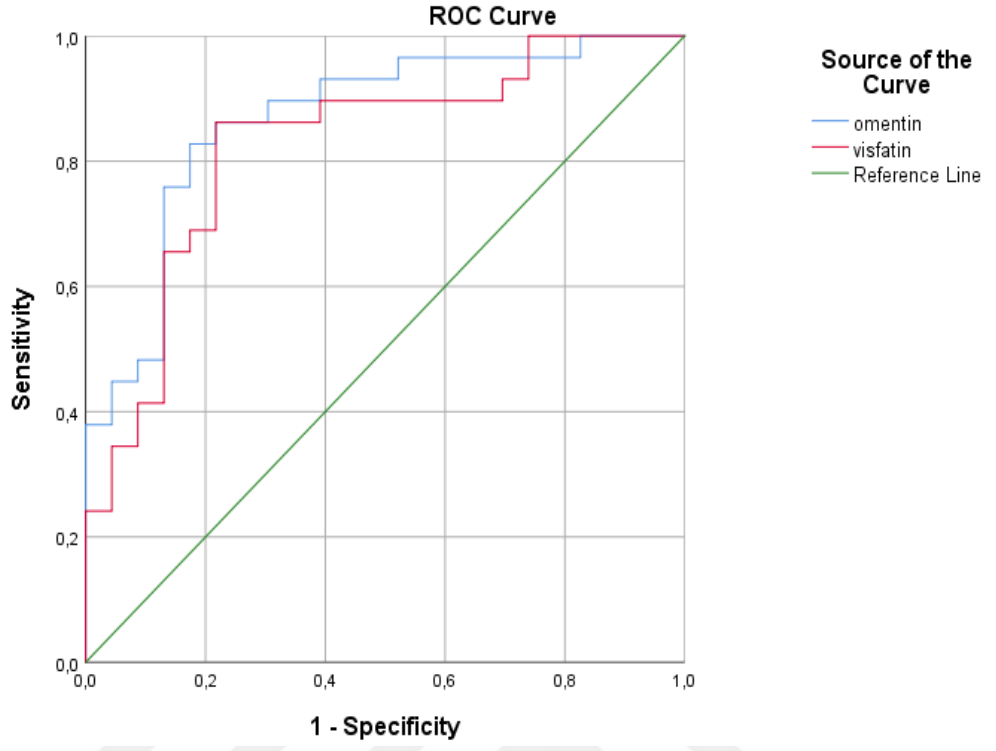
	Tek Değişkenli analiz		
	OR	%95 CI	P
Yaş	1,193	1,107-1,286	<0,001
Cinsiyet (kadın referans)	0,390	0,149-1,017	0,054
WBC	2,234	1,575-3,167	<0,001
CRP	3,130	1,340-7,315	0,008
NLR	5,564	2,234-13,859	<0,001
Visfatin	0,961	0,941-0,981	<0,001
Omentin	0,975	0,961-0,990	0,001

WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein, OR: Odds ratio (olasılık oranı)

Aktif hastalığı ve ağır hasta grubunu tespit etmede omentin ve visfatinin ROC eğrileri sırasıyla Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6: Aktif hastalığı presipite etmede omentin ve visfatinin rolü (ROC eğrisi)



Şekil 7: Ağır hasta grubunu presipite etmede omentin ve visfatinin rolü (ROC eğrisi)

5.TARTIŞMA

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin çeşitli etiyolojik nedenlerle bez parankiminde aktive olarak neden olduğu lokal ve sistemik inflamasyondur. Küresel insidansının giderek artması, uzun süreli hastane yatışları ve uzun vadede endokrin ve ekzokrin pankreas yetmezliğine sebep olması nedeniyle hastalığın ciddi sosyoekonomik sonuçları mevcuttur. Biz çalışmamızda hastalık tanısını koymada yol gösterici olan ve hastalık şiddetini belirlemede yeni belirteçler tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda hasta grubun yaş ortalaması $63,6 \pm 16,3$ yıl ve hastaların %57,7'si kadın cinsiyet olarak bulundu. Litaratüre bakıldığında ülkemizde Bardakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (153) 159 hasta değerlendirilmiş olup bu hastaların yaş ortalamaları 68,6 yıl ve hastaların %61'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. Xiao ve ark. yaptığı derlemede ise erkekler ve kadınlar arasında akut pankreatit sıklığında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (154).

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile yapılan tek değişkenli regresyon analizinde akut pankreatiti belirlemede yaş anlamlı bir değişken olarak bulunmuştur. Samanta ve ark. yapmış olduğu 759 hastayı içeren çalışmada demografik verilerin tek değişkenli regresyon analizinde yaşın sadece mortalite üzerinde anlamlı olduğu bulunmuştur (155).

Akut pankreatit etiyolojisine bakıldığında Hong ve arkadaşları (156) tarafından 700 hastanın değerlendirilerek yapıldığı çalışmada; bilier pankreatit %42,7, idiopatik pankreatit %35,1, alkole sekonder pankreatit %13,7 ve hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit %5,3 bulunmuştur. Çetinkaya ve ark. (157) çalışmasında etiyolojide %73,5 biliyer pankreatit ve %26,5 alkole bağlı pankreatit tespit edildi. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak bilier pankreatit en sık etiyolojik neden olarak (%75) görülmüştür. Alkole sekonder pankreatit, çalışmamızda üçüncü sıradaki etiyolojik neden olarak yer almaktadır. Bunun sebebi olarak ülkemizde alkol tüketiminin batı toplumlarına göre daha az olması düşünülmüştür.

Çalışmamızda hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit etyolojisi %7,7 olup, hasta grubunun ortalama serum trigliserit değeri 176 mg/dL bulunmuştur.

Sandhu ve ark. yapmış olduğu kohort çalışmasında (158) hipertrigliserideminin akut pankreatitin birincil nedeni olma olasılığının düşük olduğu; hiperglisemi, yüksek karbonhidratlı ve yağlı beslenme, obezite ve fibratların ikincil neden olarak hipertrigliseridemiye desteklediği görülmüştür.

Çalışmamızdaki hasta grubunda sigara kullanım oranı %26,9 bulunmuştur. Kim ve ark. yapmış olduğu çalışmada sigara kullanımının şiddetli AP'de bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir (159).

Çalışmamızda hasta grubundaki en yaygın üç komorbidite hipertansiyon (%63,5), DM (%32,7) ve koroner arter hastalığı (%26,9) olarak bulunmuştur. Hong ve ark. 5146 hasta ile yaptığı bir çalışmada (199) bizim çalışmamıza benzer şekilde hipertansiyon (%17,3), DM (%9,6) ve koroner arter hastalığı (%2,8) en sık görülen komorbiditeler olmuştur.

Çalışmamızdaki hasta grubun %73'ünün, kontrol grubunun ise %48,8'nin beden kitle indeksi 25 üzerinde tespit edilmiştir. Katuçova ve ark. 384 hasta ile yapmış olduğu çalışmada (160) beden kitle indeksine göre hesaplanan obezitenin lokal ve sistemik komplikasyonlar için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Martinez ve ark. yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında şiddetli akut pankreatit obez hastalarda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada obez hastalarda mortalite de daha yüksek tespit edilmiştir (161). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BKİ akut pankreatit için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

WBC; akut pankreatitte Ranson, İmrie ve SIRS gibi skorlama sistemlerinde kullanılan önemli bir belirteçdir. Birçok çalışmada WBC'nin ağır pankreatitte arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri Huang ve ark. yapmış olduğu çalışmadır (162). Bu çalışmada hafif ve ağır pankreatiti ayırt etmede WBC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak WBC değerinde hafif-orta şiddetli hasta grubuyla, ağır şiddetli hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar bulunmuştur (p=0,004). Çalışmamızda yaptığımız ROC analizinde Modifiye Glaskow skorlama sistemine göre belirlenen hafif-orta ve ağır hasta gruplarını tespit etmede WBC cut-off değeri 8,5 (/mm³x10³) olarak bulunmuştur. Tespit edilen bu cut-off

değeriyle WBC'nin ağır hastaları tespit etmede sensitivitesi %84,62, spesifitesi %80,56; PPV %86,27 ve NPV %78,38 olarak bulundu. WBC değerleri hasta grubu aktif dönemde $12,7 \pm 4,3 /\text{mm}^3 \times 10^3$, remisyon döneminde $8,8 \pm 3,0 /\text{mm}^3 \times 10^3$ ve kontrol grubunda $6,8 \pm 1,8 /\text{mm}^3 \times 10^3$ olarak tespit edilmiştir. Hasta grubu aktif dönem ve remisyon dönemiyle, aktif dönem ve kontrol grubu arasında WBC değerlerinde literatürle uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ROC analizinde aktif hastalığı tespit etmede WBC için AUC değeri 0,91, sensitivite %84,6, spesifite %80,5, PPV %86,2, NPV %78,3 olarak tespit edildi.

CRP; karaciğer tarafından sentez edilip inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında saatler içinde yükselen pozitif akut faz reaktanıdır (163). Birçok çalışmada yüksek seviyelerdeki CRP düzeylerinin pankreatik nekroz gelişimi ve ağır pankreatit ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (164). Akut pankreatit semptomlarının başlamasından sonraki ilk 72 saat içinde CRP düzeylerinin 150 mg/L'den yüksek olması hastalığın komplike seyredeceği ile ilişkilendirilmiştir (165). Khanna ve ark. 72 hasta ile yaptığı çalışmada CRP'nin AUC'ye (%95 güven aralığı ile) göre ağır hastalık tahmininde 0,91 değeri ile yüksek doğrulukta olduğu bulunmuştur (165). Çalışmamızda aktif hasta grubu ile kontrol grubu ve aktif hasta grubu ile remisyon grubu arasında CRP değerlerinde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.001$). CRP, hasta grubu tespit etmede 0.98 AUC değerine sahip bulunmuştur. Yine hasta grubu tespit etmede CRP sensitivitesi %100, spesifitesi %97,3, PPV %98,0 ve NPV %100 olarak bulundu. CRP hafif-orta hasta grubunda $85,9 \pm 85,2$ mg/L, ağır hasta grubunda $159,5 \pm 88,6$ mg/L olarak bulunup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Literatür ile uyumlu olarak ROC analizinde ağır hasta grubunu tahmin etmede AUC 0,73 (cut-off 99,5 mg/L), sensitivite %73,91, spesifite %72,41, PPV %68,0, NPV %77,78 tespit edildi. Tek değişkenli regresyon analizinde CRP'nin OR değeri 3,130 (1,340-7,315) bulundu. CRP, WBC, omentin ve visfatin arasında yapılan korelasyon analizinde CRP'nin diğer inflamatuvar marker ile korele seyrettiği görüldü.

Akut pankreatitte; pankreas dokusundaki harabiyet nedeniyle vasküler endotel disfonksiyonu ile vasküler geçirgenlikte artma ve bunların sonucu olarak da lökosit migrasyonu görülür (166). AP prognozundaki iyileşme nötrofil sayısındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (167). Son çalışmalarda ise lenfopeni hastalık şiddetiyle ilişkilendirilip, AP dahil olmak üzere birçok hastalıkta bağımsız prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (168-172). Nötrofil-lenfosit oranı (NLR); nötrofil ve lenfosit sayısı ile hesaplanan AP ilişkili, AP ciddiyetini ve prognozunu belirlemeye yarayan bir belirteçtir (173). NLR aynı zamanda otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklar, malignite gibi çeşitli klinik durumlarda da kullanılmaya başlanmıştır (172). Huang ve ark. yaptığı çalışmada hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitte hastalık ciddiyetini tahmin etmede NLR'nin WBC'ye göre daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır (162). Gençdal ve ark. 435 hastayla yaptığı çalışmada Ranson skoruna göre hafif ve ağır hasta grupları arasında NLR değerlerinde anlamlı istatistiksel farklılık olduğu bulunmuştur (174). Akdur ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise modifiye Glaskow skoru ile belirlenen ağır hasta grubunu tespit etmede NLR sensitivitesi %84,6, spesifitesi %58,3, PPV %92,7 ve NPV %37,5 tespit edilmiştir (175). Bizim çalışmamızda aktif hasta grubu, remisyon grubu ve kontrol grubu arasındaki NLR değerlerinde anlamlı istatistiksel farklılıklar bulunmuştur. ROC analizinde NLR'nin hasta grubu tespit etmede AUC değeri 0,94, sensitivitesi %86,5, spesifitesi %83,3, PPV %88,2, NPV %81,0 olarak bulundu. Ağır hastaları tespit etmede ise AUC değeri 0,76, sensitivitesi %78,2, spesifitesi %65,5, PPV %64,5, NPV %79,1 olarak bulundu. NLR çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AP hastalık tanısında ve hastalık şiddetini belirleme kullanılabilecek anlamlı sonuçlar veren, pratik ve yüksek sensitiviteye sahip bir belirteç olarak bulunmuştur.

Yağ dokusu günümüzde adipositokin adı verilen birçok biyoaktif molekül üretmesi nedeniyle endokrin bir organ olarak sayılmaya başlanmıştır. Bu sitokinler hem yağ dokuda lokal etki gösterir, hem de dolaşım yoluyla uzak organlara giderek sistemik etki gösterirler. Omentin ve visfatin bu adipositokinlerin bazılarındandır. Yağ dokudan üretilen bu adipositokinlerin

inflamasyon, bağıışıklık, vasküler hemostaz, lipit metabolizması, insülin duyarlılığı gibi önemi metabolik olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (140).

Literatürde visfatin ve omentinin akut pankreatit ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır ancak bu iki adipokinin diğer inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda visfatin ve omentin-1'in akut pankreatit tanısı ve şiddetini belirlemede yeni bir belirteç olarak kullanılmasını amaçladık.

Visfatin, özellikle iç organlardaki beyaz yağ dokusu tarafından üretilen pre-B hücre koloni arttırıcı faktör ve nikotinamid fosforik asit RNA transferazı olarak da bilinen yeni bir adipokindir (176). Visfatin; TNF alfa, IL-1, IL-6 ve adhezyon moleküllerinin epitelyum ifadesini arttıran bir adipokin olarak bilinir ve hastalık aktivitesi ile şiddetini teşhis etmede invaziv olmayan, kolayca ölçülebilen belirteç olarak kullanılabilir (126).

Visfatin düzeyleri çalışmamızda aktif hasta grubunda ortalama $24 \pm 21,3$ ng/mL, remisyon döneminde $38,3 \pm 32,9$ ng/mL ve kontrol grubunda $51,7 \pm 35,7$ ng/mL bulunmuştur. Visfatin düzeylerinde aktif hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunurken, remisyon dönemiyle kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Modifiye Glaskow skorlamasına göre hafif-orta şiddetli pankreatit grubundaki hastaların ortalama visfatin değeri $31,7 \pm 26,1$ ng/mL, ağır şiddetli pankreatit grubundaki hastaların ortalama visfatin değeri $14,5 \pm 4,2$ ng/mL olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir. Visfatin hem hastalık tanısını koymada hem de hastalık şiddetini belirlemede negatif korelasyon göstermiştir. Literatürde akut pankreatitte visfatin düzeylerinin araştırıldığı çalışma bulunamamıştır ancak farklı hastalıklarda visfatin düzeylerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda hastalık tanısı ve şiddetini belirlemede visfatin pozitif korelasyon göstermiştir. Literatüre bakıldığında bizim çalışmamızla korele sonuçlar veren çalışmaya rastlanmamıştır.

Omentin; intelektin-1 ve intestinal laktoferrin reseptörü olarak da adlandırılan yeni keşfedilen adipokinlerden biridir (126, 177). Omentin insülin duyarlılığını arttıran, ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir adipokindir. Omentin, NF-kappaB inhibisyonu yaparak inflamasyonu baskılar ve immünyetede önemli rol oynar (5). Çeşitli klinik çalışmalarda serum omentin-1 düzeylerinin obezite, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve kronik inflamasyonda azaldığı gösterilmiştir (129, 178-189).

Çalışmamız; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında akut pankreatitli hastalarda serum omentin-1 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Aktif hasta grubunda serum omentin-1 düzeyleri $48,8 \pm 37,6$ ng/L, kontrol grubunda ise $88,6 \pm 57,6$ ng/L olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttur ($p < 0,001$). Yapılan ROC analizinde serum omentin-1 seviyelerinin aktif hastalığı belirlemede sensitivitesi %84,62, spesifitesi %73,17, PPV %80,00, NPV %78,95 olarak bulunmuştur. Yin ve ark. inflamatuvar bağırsak hastalığına (İBH) sahip 192 hastayla yaptığı çalışmada (188); sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hasta grupta serum omentin-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çalışmamızdaki hafif-orta şiddetli pankreatite sahip hasta grubu ve ağır şiddetli pankreatite sahip hasta grubu karşılaştırıldığında serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p = 0,001$). Hafif-orta ve ağır şiddetli hastalığa sahip olanlarda serum omentin-1 seviyeleri sırasıyla $63,1 \pm 45,1$ ng/L ve $30,9 \pm 9,5$ ng/L olarak bulundu. ROC analizinde; serum omentin-1 seviyelerinin şiddetli hastalığı tespit etmede sensitivitesi %82,61, spesifitesi %79,31, PPV %76,0, NPV %85,19 olarak bulunmuştur. Gültekin ve ark. cerrahi yoğun bakım ünitesinde takip edilen 154 hastayla yaptıkları çalışmada düşük serum omentin-1 düzeyleri kötü prognoz ve artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir (190).

Serum omentin-1 düzeyleri aktif hasta grubu ve remisyon grubuyla karşılaştırıldığında aktif hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük görülmüştür ($p = 0,019$). Aktif hasta grubu ve remisyon döneminde serum

omentin-1 düzeyleri sırasıyla $48,8 \pm 37,6$ ng/L, $71,58 \pm 57,11$ ng/L olarak bulundu. Yin ve ark. yapmış olduğu çalışmada; bizim çalışmamıza benzer şekilde aktif hasta grubunda serum omentin-1 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (188).

Çalışmamızda serum omentin-1; aktif hastalığı tespit etmede CRP ve WBC karşılaştırıldığında negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca tek değişkenli logistic regresyon analizinde omentin-1; NLR, WBC, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle birlikte aktif hastalığı tespit etmede anlamlı sonuçlar vermiştir. Bu analizle düşük serum omentin-1 seviyeleri aktif hastalık ile ilişkilendirilmiştir ($p=0,001$, $OR=0,975$, %95 aralığı= $0,961-0,990$).

Sonuç olarak serum omentin-1 seviyeleri; hastalık tanısında aktif hasta grubunu sağlıklı bireylerden ayırt etmede yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca ağır şiddetli hastalığa sahip grupta daha düşük seviyelerde seyretmesiyle; hastalığın prognoz tayininde klinisyenlere yol gösterici olacaktır. Çalışmamız; omentin-1 seviyelerinin literatür ile uyumlu olarak anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olarak yürütülen bir çalışma olması, omentin-1 ve visfatin düzeylerinin obezite, insülin direnci ve vücuttaki yağ dağılımına göre değişiklik göstermesi, omentin-1 ve visfatin düzeylerine pankreas dokusundan değil serum örneğinden bakılmasıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut pankreatit; ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilen bir hastalıktır. Biz de ciddi sosyoekonomik sonuçları olan bu hastalık nedeniyle yatışı yapılan 52 hastada yatış anı ve taburculuk öncesi serum omentin-1 ve visfatin düzeylerini çalıştık. Serum omentin-1 ve visfatin düzeylerini karşılaştırıp hastalık tanısı ve şiddetini belirlemedeki ilişkisini gösterdik.

Literatüre bakıldığında çeşitli hastalıklarda serum omentin-1 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur ancak akut pankreatitte değerlendirilen akademik bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda serum omentin-1 düzeyleri hastalık tanısı ve şiddetini belirlemede negatif korelasyon göstermiştir. Omentin-1 düzeyleri; diğer inflamatuvar belirteçler gibi akut pankreatit tanısı ve şiddetinde kullanılabilir, invaziv olmayan, kolay ölçülebilen bir biyomarker olarak tespit edilmiştir.

Literatürde akut pankreatitte serum visfatin düzeylerinin incelendiği çalışma bulunamamıştır ancak diğer inflamatuvar hastalıklarda visfatin düzeylerinin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda visfatin hastalık şiddetliyle pozitif korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda diğer inflamatuvar hastalıklarla karşılaştırıldığında visfatin düzeyleri literatürden farklı olarak hastalık tanısı ve şiddetini belirlemede negatif korelasyon göstermektedir. Visfatinin literatürle farklı sonuçlar göstermesinin nedeni visfatin düzeylerine doku örneği yerine serumdan bakılması ve çalışılan ELİSA kitinin farklı sonuçlar vermesi olarak düşünülmüştür.

Omentin-1 ve visfatinin akut pankreatit tanısı, takip ve prognoz tayininde kullanılabilmesi için doku örneklerinin de çalışıldığı, daha çok hastayı içeren, çok merkezli prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 2016;59(2):128-40.
2. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. Frontline gastroenterology. 2019;10(3):292-9.
3. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. 2022;82(12):1251-76.
4. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. Frontiers in physiology. 2020;11:578966.
5. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. Comprehensive Physiology. 2017;7(3):765-81.
6. Radzicka S, Pietryga M, Iciek R, Brązert J. The role of visfatin in pathogenesis of gestational diabetes (GDM). Ginekologia polska. 2018;89(9):518-21.
7. Kumari B, Yadav UCS. Adipokine Visfatin's Role in Pathogenesis of Diabesity and Related Metabolic Derangements. Current molecular medicine. 2018;18(2):116-25.
8. R. H. Hruban MBPaDSK. Tumors of the Pancreas. 6th Edition ed. Washington, DC, : AFIP; 2007.
9. Gökmen. F. Sistematik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi; 2003. 8-10 p.
10. Susan S. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice. 41st ed. Philadelphia2016.
11. Kaplan A. AE. Anatomi. 4. ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2006. 261-5 p.

12. AC Guyton JH. Medical Physiology. 11. ed. Pennsylvania 2006. 961-76 p.
13. Ganong W. Tibbi Fizyoloji. 20. ed. Ankara: Nobel tıp kitapevleri; 2001. 323-483. p.
14. Chandra R, Liddle RA. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. Current opinion in gastroenterology. 2009;25(5):441-6.
15. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clinical anatomy (New York, NY). 2007;20(8):933-42.
16. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2019;16(3):175-84.
17. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. Gastroenterology. 2015;149(6):1490-500.e1.
18. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2006;101(10):2379-400.
19. Rasslan R, Novo F, Bitran A, Utiyama EM, Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes. 2017;44(5):521-9.
20. Toh SK, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut. 2000;46(2):239-43.
21. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. World journal of gastroenterology. 2007;13(47):6296-313.
22. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology. 2007;132(5):2022-44.
23. Zhu Y, Pan X, Zeng H, He W, Xia L, Liu P, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. Pancreas. 2017;46(4):504-9.

24. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16024.
25. Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, vanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology*. 2005;41(4):738-46.
26. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):224-31.
27. Zhang R, Deng L, Jin T, Zhu P, Shi N, Jiang K, et al. Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019;21(9):1240-9.
28. Zádori N, Gede N, Antal J, Szentesi A, Alizadeh H, Vincze Á, et al. EarLy Elimination of Fatty Acids iN hypertriglyceridemia-induced acuTe pancreatitis (ELEFANT trial): Protocol of an open-label, multicenter, adaptive randomized clinical trial. *Pancreatology*. 2020;20(3):369-76.
29. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(6):648-61; quiz 4.
30. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug safety*. 2008;31(10):823-37.
31. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(1):143-9.e9.
32. Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, et al. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *The Kobe journal of medical sciences*. 2017;63(1):E1-e8.

33. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2008;40(1):78-82.
34. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
35. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(12):702-14.
36. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, Gornet JM, Seksik P, Serrero M, et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(1):59-67.
37. Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *The American journal of the medical sciences*. 1994;308(3):173-6.
38. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(6):2115-8.
39. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8704):1503-6.
40. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas*. 1987;2(1):117-9.
41. Patel RS, Johlin FC, Jr., Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;50(6):823-7.
42. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(6):1186-8.
43. Fernández-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *The New England journal of medicine*. 1991;325(6):382-7.

44. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(9):1819-22.
45. Orvar K, Johlin FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Archives of internal medicine*. 1994;154(15):1755-61.
46. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Annals of surgery*. 1978;188(2):197-201.
47. Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1989;19(3):158-65.
48. Petersen OH, Gerasimenko JV. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. 2021;101(4):1691-744.
49. Gapp J, Tariq A, Chandra S. Acute Pancreatitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Amina Tariq declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Subhash Chandra declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

50. Huang W, Cane MC, Mukherjee R, Szatmary P, Zhang X, Elliott V, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca²⁺ release. 2017;66(2):301-13.
51. Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, Huang W, Murphy J, Chvanov M, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. 2016;65(8):1333-46.
52. Sutton R. Parenchymal pressure injury Ca(2+) entry mechanism in pancreatitis. *Cell calcium*. 2020;88:102208.
53. Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002;122(2):448-57.
54. Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated

inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1763-74.

55. Wen L, Javed TA, Dobbs AK, Brown R, Niu M, Li L, et al. The Protective Effects of Calcineurin on Pancreatitis in Mice Depend on the Cellular Source. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1036-50.e8.

56. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212-26.

57. Sendler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharffetter-Kochanek K, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut*. 2013;62(3):430-9.

58. Liu J, Huang L, Luo M, Xia X. Bacterial translocation in acute pancreatitis. *Critical reviews in microbiology*. 2019;45(5-6):539-47.

59. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Annals of surgery*. 2012;256(6):875-80.

60. Clemens DL, Schneider KJ, Arkfeld CK, Grode JR, Wells MA, Singh S. Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2016;7(1):48-58.

61. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *The New England journal of medicine*. 2005;353(13):1386.

62. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(12):2134-9.

63. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(2):463-9.

64. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH, Gerzof SG, Stern JS, Johnson WC, et al. Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1983;28(10):865-9.

65. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ journal of surgery*. 2001;71(10):577-82.
66. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(6):1309-18.
67. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17 Suppl:S15-39.
68. Lavin M. Assessment of clinical severity and prognosis. *The pancreas*. 1998;489-502.
69. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(1):164-70.
70. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*. 2011;171(7):669-76.
71. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2001;88(2):222-7.
72. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 1994;89(10):1863-6.
73. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *Journal of gastroenterology*. 2006;41:613-25.
74. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2004;33(4):871-90.
75. Manfredi R, Brizi MG, Canadè A, Vecchioli A, Marano P. Imaging of acute pancreatitis. *Rays*. 2001;26(2):135-42.

76. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):222-8.
77. Merkle EM, Görlich J. Imaging of acute pancreatitis. *European radiology*. 2002;12(8):1979-92.
78. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(5):Cd009779.
79. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(7):1037-45.
80. 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;62(1):102-11.
81. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology*. 2003;3(2):102-10.
82. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52.
83. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1974;139(1):69-81.
84. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. 2020;21(1).
85. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25(12):1340-6.
86. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(6):e0130412.

87. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
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. *The British journal of surgery*. 2006;93(6):738-44.
89. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2002;89(3):298-302.
90. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteke KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11):1247-51.
91. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-6.
92. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603-13.
93. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(6):702-5; quiz 607.
94. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(3):643-9.
95. Cui ML, Kim KH, Kim HG, Han J, Kim H, Cho KB, et al. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(5):1055-62.
96. Moran RA, Halloran C, Guo Q, Umaphathy C, Jalaly NY, Jain S, et al. Early infection is an independent risk factor for increased mortality in patients

- with culture-confirmed infected pancreatic necrosis. *Pancreatology*. 2022;22(1):67-73.
97. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986;91(2):433-8.
98. Bradley EL, 3rd, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *American journal of surgery*. 1991;161(1):19-24; discussion -5.
99. Fugazzola P, Ceresoli M, Coccolini F, Gabrielli F, Puzziello A, Monzani F, et al. The WSES/SICG/ACOI/SICUT/AcEMC/SIFIPAC guidelines for diagnosis and treatment of acute left colonic diverticulitis in the elderly. *World journal of emergency surgery*. 2022;17(1):5.
100. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):681-9.
101. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924-31.
102. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Annals of surgery*. 2004;239(6):876-80; discussion 80-2.
103. Manterola C, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):Cd005660.
104. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(6):433-45.
105. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2019;14:27.

106. Sellers ZM, Abu-El-Haija M, Husain SZ, Morinville V. New Management Guidelines for Both Children and Adults With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(1):234-5.
107. Machicado JD, Papachristou GI. Intravenous fluid resuscitation in the management of acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2020;36(5):409-16.
108. Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(2):123-30.
109. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2012;41(6):827-34.
110. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2(2):104-7.
111. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*. 2009;9(6):770-6.
112. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD, Jr., 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. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(10):2287-92.
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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(8):710-7.e1.
114. Malbrain M, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Annals of intensive care*. 2020;10(1):64.

115. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chinese medical journal*. 2009;122(2):169-73.
116. Cai W, Liu F, Wen Y, Han C, Prasad M, Xia Q, et al. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Frontiers in medicine*. 2021;8:782151.
117. Petrov MS, McIlroy K, Grayson L, Phillips AR, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(5):697-703.
118. Moore D, Sud A, Cheng J, Alves D, Huang W, Sutton R. Clinical measures to capture stratified outcomes of mild, moderate and severe acute pancreatitis. *International Journal of Surgery*. 2018;55:S64.
119. Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, Windsor JA, Petrov MS. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2014;101(13):1644-56.
120. Yao Q, Liu P, Peng S, Xu X, Wu Y. Effects of immediate or early oral feeding on acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2022;22(2):175-84.
121. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400-15; 16.
122. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2009;96(3):267-73.
123. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(3):816-20.
124. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;290(6):E1253-61.

125. Yang R, Xu A, Pray J, Hong H, Jadhao S, Hansen B, et al., editors. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes*; 2003: AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA.
126. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1732(1-3):96-102.
127. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*. 1995;44(7):855-8.
128. St Jean P, Hsueh W, Mitchell B, Ehm M, Wagner M, Burns D, et al., editors. Association between diabetes, obesity, glucose and insulin levels in the Old Order Amish and SNPs on 1q21-q23. *American Journal of Human Genetics*; 2000: UNIV CHICAGO PRESS 5720 SOUTH WOODLAWN AVE, CHICAGO, IL 60637-1603 USA.
129. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
130. Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1831(5):969-85.
131. Olarescu NC, Heck A, Godang K, Ueland T, Bollerslev J. The Metabolic Risk in Patients Newly Diagnosed with Acromegaly Is Related to Fat Distribution and Circulating Adipokines and Improves after Treatment. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):197-206.
132. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI. New Insights into the Role of Metformin Effects on Serum Omentin-1 Levels in Acute Myocardial Infarction: Cross-Sectional Study. *Emergency medicine international*. 2015;2015:283021.
133. Pan BL, Ma RM. [Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2016;36(9):1231-6.

134. Pourbehi MR, Zahedi T, Darabi H, Ostovar A, Assadi M, Nabipour I. OMENTIN-1 AND NONFATAL ISCHEMIC HEART DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(7):780-5.
135. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;408(2):339-43.
136. Yu D. Omentin activates AMP-activated protein kinase and plays a role in energy metabolism and immune response: University of Maryland, Baltimore; 2011.
137. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;393(4):668-72.
138. Duan XY, Xie PL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino acids*. 2011;41(5):1223-31.
139. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2008;115(1):13-23.
140. Peiró C, Romacho T, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Frontiers in pharmacology*. 2010;1:135.
141. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2011;17(11-12):1397-410.
142. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54(5):1200-11.

143. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):666-72.
144. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science (New York, NY)*. 2005;307(5708):426-30.
145. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;357(1):150-6.
146. Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY. Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2012;59(1):1-9.
147. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(3):1748-58.
148. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocrine regulations*. 2010;44(1):25-36.
149. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010;17(2):115-30.
150. Bi TQ, Che XM. Nampt/PBEF/visfatin and cancer. *Cancer biology & therapy*. 2010;10(2):119-25.
151. Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*. 2001;107(2):149-59.
152. Kim JG, Kim EO, Jeong BR, Min YJ, Park JW, Kim ES, et al. Visfatin stimulates proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Molecules and cells*. 2010;30(4):341-5.
153. Bardakçı O, Akdur G, Das M, Sıddıkoğlu D, Akdur O, Beyazit Y. Comparison of different risk stratification systems for prediction of acute pancreatitis severity in patients referred to the emergency department of a

tertiary care hospital. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2022;28(7):967-73.

154. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2016;1(1):45-55.

155. Samanta J, Dhaka N, Gupta P. Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center. 2019;3(4):338-43.

156. Hong W, Lillemoe KD, Pan S, Zimmer V, Kontopantelis E, Stock S, et al. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *Journal of translational medicine*. 2019;17(1):146.

157. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(39):14450-4.

158. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids in health and disease*. 2011;10:157.

159. Kim DB, Chung WC, Lee JM, Lee KM, Oh JH. Analysis of Factors Associated with the Severity of Acute Pancreatitis according to Etiology. 2017;2017:1219464.

160. Katuchova J, Bober J, Harbulak P, Hudak A, Gajdzik T, Kalanin R, et al. Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(7-8):223-7.

161. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.

162. Huang L, Chen C, Yang L, Wan R, Hu G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can specifically predict the severity of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis compared with white blood cell. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(4):e22839.

163. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 1989;76(2):177-81.
164. Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6(3):253-9.
165. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 2013;2013:367581.
166. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(8):479-96.
167. Zhou Q, Tao X, Xia S, Guo F, Pan C, Xiang H, et al. T Lymphocytes: A Promising Immunotherapeutic Target for Pancreatitis and Pancreatic Cancer? *Frontiers in oncology*. 2020;10:382.
168. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):R192.
169. 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 (Augusta, Ga)*. 2002;18(6):487-94.
170. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, Morselli Labate AM, et al. Circulating lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995;11(1):95-100.
171. Takeyama Y, Takas K, Ueda T, Hori Y, Goshima M, Kuroda Y. Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2000;4(4):379-87.

172. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy. 2001;102(1):5-14.
173. Li Y, Zhao Y, Feng L, Guo R. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective cohort study. BMJ open. 2017;7(3):e013206.
174. Abaylı B, Gençdal G. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. 2018;32(6):e22437.
175. Akdur G, Bardakçı O, Das M, Akdur O, Beyazit Y. Diagnostic utility of hematological indices in predicting adverse outcomes and severity of acute pancreatitis based on BISAP and modified Glasgow score. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES. 2022;28(3):268-75.
176. Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis J, Dimitriadou DA, Zavos C, Koutroubakis IE. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2016;28(7):814-9.
177. Nonnecke EB, Castillo PA, Dugan AE, Almalki F, Underwood MA, De La Motte CA, et al. Human intelectin-1 (ITLN1) genetic variation and intestinal expression. Scientific reports. 2021;11(1):12889.
178. Ali S, Alam R, Ahsan H, Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD. 2023;33(3):483-93.
179. Cheng X. Elucidating the pathophysiological significance of circulating omentin levels: Is higher better? Atherosclerosis. 2016;251:522-4.
180. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. 2021;22(24).
181. Katsi V, Vamvakou G, Lekakis J, Tousoulis D, Stefanadis C, Makris T, et al. Omentin, fat and heart: classical music with new instruments. Heart, lung & circulation. 2014;23(9):802-6.
182. Miller J, Dreczkowski G, Ramage MI, Wigmore SJ, Gallagher IJ, Skipworth RJE. Adipose depot gene expression and intelectin-1 in the

metabolic response to cancer and cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020;11(4):1141-53.

183. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2014;25(7):348-55.

184. Radzik-Zajac J, Wytrychowski K, Wiśniewski A, Barg W. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*. 2023;29(1):48-52.

185. Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Current obesity reports*. 2018;7(4):260-75.

186. Stratigou T, Muscogiuri G, Kotopouli M, Antonakos G, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Lower circulating omentin-1 is independently linked to subclinical hypothyroidism reflecting cardiometabolic risk: an observational case-control and interventional, longitudinal study. *Panminerva medica*. 2022;64(4):452-64.

187. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends in cardiovascular medicine*. 2010;20(5):143-8.

188. Yin J, Hou P, Wu Z, Nie Y. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:118-22.

189. Zhao A, Xiao H, Zhu Y, Liu S, Zhang S, Yang Z, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2022;26(3):275-89.

190. Gültekin Y, Biri I, Gojayev A, İşikhan SY, Akcin OP, Kiliç YA. Can omentin-1 be a prognostic marker in surgical intensive care patients? *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(5):2485-93.