TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT PANKREATİT OLGULARINDA ŞİDDETİN BELİRLENMESİNDE PROKALSİTONİN STRİP TEST İLE RANSON VE APACHE-II SKORLARININ KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Arif Yavuz AKSOY

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nezih ERVERDİ

ANKARA

2007

ÖNSÖZ

Bu teze konu olan araştırmanın tasarlanmasında ve yürütülmesinde yardımını esirgemeyen ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca hem akademik hem de sosyal alanda kılavuzluğu ve teşvikleriyle yanımda olan çok saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Nezih ERVERDİ'ye;

Araştırmanın yürütülmesi ve tez yazım aşamasında gerekli literatür ve teknik danışmanlık desteğini sunan BRAHMS Aktiengesellschaft firması temsilcilerine;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve bu verilerin toplanmasına çok değerli katkılarda bulunmuş olan tüm mesai arkadaşlarıma;

İstatistiki değerlendirmeyi gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sayın Zeynep BIYIKLI'ya;

Ve hiçbir zaman manevi desteklerini eksik hissettirmemiş olan aileme

ŞÜKRANLARIMI SUNARIM!

Dr. Arif Yavuz AKSOY
Ankara, 2007

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akut Pankreatit	4
2.1.1. Tanım ve İnsidans	4
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.3. Patofizyoloji	11
2.1.4. Pankreatitin Şiddetini Belirleyen Faktörler	12
2.1.5. Tanı	13
2.1.6. Şiddetin Belirlenmesi	15
2.2. Prokalsitonin	19
2.2.1. Molekül	19
2.2.2. Sepsis ve Prokalsitonin	20
2.2.3. Prokalsitoninin Farmakokinetiği	20
2.2.4. Sepsis Belirteci Olarak Prokalsitonin	21
2.2.5. Referans Değerler	22
3. HASTALAR ve YÖNTEM	24
3.1. Hastalar	24
3.2. Prokalsitonin Strip Test	27
3.3. İstatistik	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	40
ÖZET	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44

AKUT PANKREATİT OLGULARINDA ŞİDDETİN BELİRLENMESİNDE PROKALSİTONİN STRİP TEST İLE RANSON VE APACHE-II SKORLARININ KARŞILAŞTIRMASI

1. GİRİŞ

Yerleşik toplum düzeninde ve kayıt geleneği gelişmiş tüm ortamlarda herhangi bir sürecin belirli referanslar dikkate alınarak sayısal parametreye dönüştürülmesi modern düzenler için vazgeçilmez olmuştur. Bu uğraşla hedef alınan, hem geçmişe yönelik olarak sağlıklı ve olabildiğince öznel veri aktarmak, hem de bu toplanan verilerin istatistik süzgecinden geçirilmesini sağlamaktır. Ne de olsa, istatistiğe, yani sayıya dökülmemiş hiçbir yaşantı sözde kişisel deneyim ya da toplumsal bellek gibi muğlak ifadelerin içeriği olmaktan kurtulamayacaktır.

Bu anlamda, yapılan her türlü kayıt işlemini bir nevi skorlama olarak da görmek mümkündür. Böyle bir yaklaşım yalnızca özel ortalamaları aynı parametrik düzeyde diğer özel ortalamalarla karşılaştırmamıza yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda, tekrarlanan değerler dikkate alındığında o parametre için öngörüde bulunabilmemize de olanak tanır.

Yukarıdaki tanıma uyacak skorlama sistemlerinin sağlayacağı öngörü kuşkusuz ki temelsiz kehanetle eş tutulamaz. Söz konusu girişimle elde edilmek istenen aslında tanımlanabilir belirli bir parametre için risk belirlemesinde bulunmak ve mümkünse bu risklerin gerçekleşmemesini sağlayacak ya da gerçekleştiklerinde en az olumsuz sonuçla karşılaşılacak zemini hazırlamaktır. Ekonomi de, aslında insan türünün planlı üretim ve tüketim ilişki yumağı olarak ele alınırsa, bu tarz bir öngörüye ya da planlamaya temelde ciddi anlamda ihtiyaç duyar.

Tıbbi araştırmalarda ve sağlık hizmetinin sunum aşamalarında şiddet skorlamaları da işte bu nedenlerden ötürü geliştirilmiştir ve halen de yeni sistemler geliştirilmektedir. Bu kapsama girebilecek sistemler insan sağlığıyla ilgili özgün değişkenleri öznel olarak kaydetmek ve çeşitli merkezlerden verileri karşılaştırabilmek, bu değişkenlere özel risk modelleri geliştirerek eşlik edebilecek morbidite ve mortalite olgularını öngörebilmek, bunlara yönelik

maliyet beklentilerini hesaplayabilmek ve gerekli hizmet gücü ve fiziki donanım değişikliklerini planlamak üzere kurgulanmışlardır (1).

Her ne kadar, karın ağrısı, bu ağrıyı ifade edebilecek her canlı oluşum için ta evrimin ilk basamaklarından bu yana çok önemli ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen ve hatta bazı hallerde yaşamla bağdaşmayan bir doğaya sahipse de, ilk kez Zachary Cope'un tanımladığı tarihten bu yana Akut Karın olgusu genel olarak tıp çalışanlarını ve deyim yerindeyse tıp endüstrisini daha da önemli ölçüde meşgul eden bir ana başlık olmuştur (2). Bu ana başlık içinde Genel Cerrahi kliniğinin ve yoğun bakım düzeneklerinin belirli olgularda yeri daha da büyüktür.

Anatomik organizasyonu itibarı ile karnı bir bütün olarak ele aldığımızda zaten yeterince karmaşık bir sistemle karşılaşmaktayız. Akut Karın olgularının içerisinde Akut Pankreatit'in de ayrıca zorlu bir yanı olduğuna hiçbir itiraz yoktur. Hem pankreasın anatomik yerleşimi nedeniyle tanı ve ayırıcı tanı güçlükleri, hem de hastalığın seyrinde diğer cerrahi karın olgularına kıyasla görece sık ve daha kötü gidebilecek sistemik / ağır formların varlığı bu işle doğrudan ya da dolaylı olarak uğraşan klinisyenleri ciddi sıkıntıya sokmaktadır.

Hastaların önemli bir kısmında yandaş kronik hastalık varlığı, tanıda ve klasifikasyonda gecikmeler ve hastanelere hasta yatırma politikalarındaki tutarsızlıklar nedeniyle gelişmiş Batı sistemlerinde bile her hastanın kendisi için en uygun tedavi yaklaşımını aldığı hala söylenememektedir.

Acil cerrahi girişim gerekliliği, cerrahi girişimlerin getireceği ek morbiditeler ve mortaliteler, ileri görüntüleme veya girişimsel radyoloji tekniklerine duyulabilecek ihtiyaç, antibiyoterapi seçimi / zamanlaması, organ disfonksiyonu nedeniyle gündeme gelecek girişimlerin ve yoğun bakım takiplerinin gerekliliği ve ERCP gibi terapötik etkinliği olabilecek yöntemlerin uygulanabilirliği şeklinde sıralayabileceğimiz parametreler bu hastalar için eğer doğru biçimde öngörülebilirse hem hizmet kalitesinin artacağı, hem de toplam ekonomik yükün azalacağı düşünülmektedir (3).

Böyle bir süreçte kullanılabilecek skorlama sisteminin ya da testin hastalığın erken dönemlerinde bile yüksek prediktif değer taşıması, kolay uygulanabilirliği ve hastaya ve sağlık sigorta sistemlerine toplam maliyeti önemli konulardır (4).

Bu araştırmada son yıllarda şiddetli sepsis olgularının başvuru anında öngörülmesinde ve tedavi planlarının modifikasyonunda etkin olduğu gösterilmiş bulunan Prokalsitonin parametresinin kolay uygulanabilir bir semikantitatif test yardımıyla ölçümü ve bu ölçüm sonuçlarının görece külfetli ve duyarlılıkları bugüne kadar en azından hastalığın erken evreleri için pek yüksek bulunamamış klasik skorlama sistemleriyle karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Böyle bir araştırmanın tasarlanmasında temel hareket noktası, Akut Pankreatit'in şiddetli formlarındaki sistemik tablonun şiddetli sepsis ve çoklu organ yetmezliklerindekine benzer olmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut pankreatit

2.1.1. Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit pankreas dokusunda gelişen ve sıklıkla fibrozis içermeyen bir inflamatuar süreç olup belirtilerin ve bulguların ortaya çıkışı ve gelişimi itibarı ile diğer formlardan tanım olarak ayrılabilen bir patolojidir. Safra yollarındaki taşlar, alkol kullanımı, travma, sistemik infeksiyonlar gibi uyaranlarla ve hatta (çok seyrek de olsa) kalıtımsal özelliklerin bir sonucu olarak gelişebilmektedir (5).

Karın içindeki diğer anatomik oluşumların akut inflamasyonunda pek de sık karşılaşmadığımız biçimde ciddi sistemik etkiler ve organ / doku yetmezlikleri bu patolojide sıkça görülmekte ve bu etkiler sürecin seyrinde görece erken ortaya çıkmaktadır. Sepsis, septik şok, respiratuar ve renal yetmezlik gibi bu sistemik sonuçlar akut pankreatiti önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı patoloji olarak gündemde tutmaktadır (6). Ülkemiz için sağlıklı istatistiklere ulaşmak bu konuda pek olası değildir, fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 yeni olgunun ortaya çıktığı bildirilmektedir (A.B.D. nüfusu yaklaşık 300 milyon). Genel olarak bu olguların %10'u ile 20'sinde seyir ciddi olmaktadır (7, 8). Bu alt grup, hastanede yatış sürelerinin uzunluğu, halihazırdaki tedavi modalitelerine karşı nispi yanıtsızlık, yoğun bakım işgali, mortalite ve toplam tedavi maliyetleri nedenleriyle daha büyük önem taşımaktadır.

2.1.2. Etyoloji

Akut pankreatit karmaşık bir etyolojiye sahiptir; hastalığın ortaya çıkış sürecinde çok sayıda farklı faktör sorumlu bulunmuşsa da bazı olgularda belirlenebilir ve anlamlı hiçbir etken ortaya konamamaktadır. Bu karmaşık tabloya rağmen tüm olguların %80'inden çoğunda temel olarak iki ana neden karşımıza çıkar: safra yolu taşları ve alkol kullanımı (9). Hasta popülasyonunun geri kalan kısmında travma (majör cerrahi buna dahildir), infeksiyonlar, ilaçlar ve toksik maddeler ve kalıtımsal faktörler gibi birbirinden epeyce farklı etkenler coğrafi ve demografik altyapı özelliklerine göre değişken düzeylerde sorumlu ajanlar olarak belirlenebilmektedir. Aşağıda bu etkenler daha ayrıntılı olarak incelenmektedir.

Safra Yollarının Patolojileri

Her ne kadar akalkülöz safra yolu patolojileriyle ilişkilendirilmiş olan akut pankreatit olguları olmuşsa da, akut pankreatitte en sık karşılaşılan safra yolu kökenli patoloji taş hastalığıdır (koledokolitiazis). Opie 1901'de akut pankreatit nedeniyle ölmüş iki hastasının otopsi bulguları olarak Ampulla Vateri'de impakte olmuş safra taşlarının varlığını bildiren ilk araştırmacı olmuştur. O tarihten bu yana bu iki durumun birlikteliği iyi bilinen bir özellik olmuşsa da, bir safra taşının hangi mekanizma ya da mekanizmalarla akut pankreatite yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Opie gözlemine dayanarak bir "ortak kanal" hipotezi geliştirmiştir. Buna göre, safra ve pankreas kanallarının hemen aşağısındaki bir seviyede gerçekleşecek bir tam obstruksiyon halinde safra akımı pankreas kanalı boyunca ilerlemekte ve pankreas dokusu da safra tuzlarının deterjan etkilerine bağlı olarak hasar görüp inflamatuar sürece girmektedir (10).

Bu hipotez için çok önemli bazı itiraz noktaları mevcuttur. En başta, anatomik bulgular göstermektedir ki, sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunda ortak kanal çok kısadır; o kadar kısadır ki, bu kanalı tıkayacak cesamete ulaşabilen herhangi bir taş hem safra hem de pankreas kanallarını da eşzamanlı olarak tıkar ve iki sistemi birbirinden tamamen izole edebilir. Buna ek olarak, safra yollarındaki hidrostatik basınç pankreas kanalındaki hidrostatik basınçtan ortalama olarak düşüktür ki, bu durumda safranın pankreas kanalı içinde ilerlemesinden ziyade, pankreas sıvısının safra yollarına doğru yükselmesi daha olasıdır. Deney hayvanlarında normal safra akımının diversiyona uğratılması ile pankreas kanalına doğru akışın sağlandığında akut pankreatit tablosunun gelişmediği gösterilmiştir (yine de, eğer safra akımı üzerine anormal basınç uygulanırsa pankreatit benzeri doku hasarı gözlenmektedir) (11).

Bir başka hipoteze göre Oddi sfinkterinden geçen safra taşları bu sfinkter mekanizmasını geçici olarak blokaja uğratmakta ve aktive sindirim enzimleri içeren duodenum içeriğinin pankreatik kanala geçmesine neden olmaktadır (12). Fakat sfinkterotomi gibi sıkça gerçekleştirilen işlemler sonrasında rutin olarak pankreatit gelişmediği dikkate alınırsa bu hipotezin güvenilirliği de gündeme gelir.

Süreci açıklamaya yönelik tüm bu girişimlerin yetersizliklerine rağmen, safra taşlarının akut pankreatitte oynadığı rolü inkar etmek olası gözükmemektedir. Akut pankreatit tanısı ile

yatırılan hastalar üzerinde yürütülmüş klinik bir çalışmada hastaların %88'inin dışkısında atağı takip eden ilk 10 gün içerisinde safra taşı bulunmuştur. Yine bu çalışmada safra yollarında taş bulunan, fakat akut pankreatit tablosu geliştirmemiş hastaların içerisinde dışkısında safra taşı görülenlerin oranı %11 düzeyinde çıkmıştır. Bu bulgular gerçekten de safra taşının Oddi sfinkterinden geçişi ile pankreatit süreci arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (13).

Elimizdeki verilerin ışığında, safra akımının ya da duodenal içeriğin anormal biçimde pankreas kanalı içine akmasından daha makul bir açıklama bulunabilir gibi gözükmektedir. Safra taşlarında olduğu gibi, helmintik infestasyonlar ve tümöral obstruksiyonlarda da benzer bir mekanizmayla akut pankreatit gelişebilmektedir: pankreas kanalı obstrukte iken egzokrin sekresyon devam ettiği için ortaya çıkan duktal hipertansiyon burada belirleyicidir. Böyle bir hal için yalın, mekanik bir işleyiş öne sürülmüştür. Buna göre, pankreas kanalındaki intraduktal basıncın artmasını takiben küçük kanaliküllerde rüptür gelişmekte ve pankreatik sıvı pankreas parenkiminin içerisine sızmaktadır. Normal koşullarda bikarbonat sekresyonu ile 8 – 9 aralığına getirilen pankreatik kanal pH'sı enzimleri inaktif tutarken sıvı ekstravazasyonunu takiben pankreas parenkiminde 7 civarındaki interstisyel pH ile tüm proteazlar aktive olmaktadır (14).

Pankreatik kanalda obstruksiyon ve duktal hipertansiyonun akut pankreatitte tetikleyici etkenler olması bu halde daha makul gözükmektedir. Hangi mekanik faktörlerle pankreatit sürecinin başladığı henüz tam aydınlatılmamışsa da, Steer ve Saluja'nın ko-lokalizasyon (eş-yerleşim) teorisi akut pankreatitin hücresel mekanizması olarak yaygın kabul görmüştür. Normal pankreas dokusunda inaktif sindirim zimojenleri ve lizozomal hidrolazlar ayrı organeller içerisinde birbirlerinden yalıtılmış halde bulunurlar. Fakat, gözlemler o yöndedir ki, duktal obstruksiyon veya duktal hipertansiyon ya da hücresel hasar gibi bir uyarı sonrasında bu iki madde pankreatik asiner hücrede tek bir vakuoler yapı içerisinde hatalı biçimde "ko-lokalize" olmaktadır. Böyle bir durumda tripsinojenin katepsin B ile ko-lokalize olduğu ve aktive tripsine döndüğü ve ardından da diğer tüm sindirim zimojenlerini aktive ettiği bir kaskad tasarlanmıştır. Bu aktif sindirim enzimleri pankreatik asiner hücrelerin içerisinde oto – dijesyona (kendi kendini sindirmeye) neden olmakta ve pankreatit halini ortaya çıkartmaktadır (15).

Alkol

Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de, alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık düzenli bir alkol kullanım öyküsü vardır ve olguların büyük çoğunluğunda da bu süre 10 yılın üzerindedir (16). Eğer bir hastada etil alkol kullanımına ait bir öykü varsa ve akut pankreatite neden olabilecek başka hiçbir etken altta gösterilemiyorsa, ilk pankreatit atağının alkole bağlı bir akut pankreatit olduğu tanım olarak kabul edilir. Aslında bu hasta grubunda ilk pankreatit atağı, kronik pankreatitin ilk manifestasyonu da olabilir. Hastalık, alkol alımına devam edildiğinde rekürren bir hal alabilir. Tüketilen alkollü içeceğin tipinden (fermente içki, distile içki ayrımı gibi) ziyade günlük alınan toplam ortalama etil alkol miktarı önemli bulunmuştur. 100 ile 150 gram düzeyinde günlük etil alkol tüketiminin bu patoloji ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu miktarda ya da üstünde alkol tüketimi olan bireylerin %10'u ile 15'inde yaşam boyu en az bir kez pankreatit gelişecektir ki, bu oran siroz gelişimiyle benzerdir (17).

Etanolün pek çok mekanizma ile pankreatiti indüklüyor olması olasıdır. Etanol Oddi sfinkterinde spazma neden olur ve sekresyonun devam etmesi halinde bu blokaj nedeniyle pankratik duktal hipertansiyon gelişmesi kaçınılmazdır. Bu durumdan belki daha da önemli bir gerçek, etanolün pankreatik asiner hücreler üzerinde doğrudan metabolik bir toksin olarak işlev görmesidir ki, bu hücrelerde etil alkolün enzim sentezi ve sekresyonu üzerinde etkisi olabilir. İlk etki olarak etanol sekresyonda kısa süreli bir artışa neden olur ve ardından bir inhibisyon başlar. Bu durum, enzim proteinlerinde bir artışa ve bu maddelerin de pankreatik kanal içerisinde çökelmesine yol açabilir. Kalsiyum bu aşamada bu protein matriks ile birleşip kanal içerisinde çökelmeyi hızlandırır ve kanal boyunca çok sayıda obstruksiyonun oluşmasına neden olur; bir yandan da, devam etmekte olan sekresyon kanal içindeki basıncı daha da yükseltir. Etil alkol duktal permeabiliteyi (geçirgenlik) de arttırır ve aktive olmamaları gerektiği halde aktive edilmiş sindirim enzimlerinin kanaldan kaçarak dokuya sızmalarını mümkün kılar. Tripsinin in vitro ortamda etanol tarafından aktive edildiği bilinmektedir (uygunsuz aktivasyona örnek). Etil alkol alımını takiben pankreatik kan akımının geçici süreyle yavaşladığı ve bu durumun pankreas dokusu içerisinde muhtemelen fokal iskemik hasara yol açtığı düşünülmektedir (18).

Pankreatit geçiren alkoliklerin geçirmeyenlere kıyasla proteinden ve yağdan daha zengin bir diet tükettiklerine dair kanıtlar mevcuttur. Etanol lipid metabolizmasını da değiştirmekte ve

bazı alkolik pankreatit ataklarında geçici bir hiperlipidemik hal gözlenmektedir. Bu durumun etyolojik önemi henüz bilinmemektedir.

Tümörler

Eğer akut pankreatitle gelen bir hastada safra yollarına ait bir patoloji ya da alkol öyküsü yoksa bir tümörün bulunması olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre, akut pankreatit tanısı alan 100 hastanın 1 – 2'sinde pankreas, koledok alt ucu, Ampulla Vateri yerleşimli maligniteler görülmektedir (19). Bu tümörler için akut pankreatit atağı hastalığın ilk manifestasyonu olabilmektedir. Söz konusu tümörlerin varlığında akut pankreatit gelişimi obstruksiyona ve sekresyonun devam etmesi nedeniyle gelişen duktal hipertansiyona ikincil gibi gözükmektedir.

Travma

Nedeni ne olursa olsun, majör travmalar ve yanıklar sıvı – elektrolit dengesinde önemli değişikliklere, hormon ve sitokin şebekesinde yeni düzenlemelere ve vital organların korunmasına yönelik perfüzyon şiftlerine yol açmaktadırlar. İşte bu nedenlerden ötürü, majör travma nedeniyle yoğun bakım koşullarında takip edilen hastalarda her tür değişkenden bağımsız olarak akut pankreatit gelişimi sürpriz yaratmaz.

By-pass ve kalp nakli gibi ciddi hipotermi ve ekstrakorporeal dolaşım düzeneklerinin eklendiği kontrollü travmalardan sonra da akut pankreatit olguları görülmektedir. Burada altta yatan mekanizmanın daha çok dokuya özgün perfüzyon değişiklikleriyle bağlantılı olduğu düşünülebilir (20). Benzer mekanizmaların yoğun bakım koşullarında gözlemlediğimiz akalkülöz kolesistit, stres ülserleri ve non – okluzif mezenter iskemiler için de geçerli olduğu hatırlanmalıdır.

İlaçlar

Pratik nedenlerden ötürü genellikle tek bir ilacı pankreatit nedeni olarak belirlemek güç olmaktadır. Pek çok ilacın kullanılmasını takiben hiperamilazemi veya karın ağrısı gelişebilmektedir; eğer kesildiğinde bu belirtiler ve bulgular geriliyorsa söz konusu ilaç kuşkulanılan maddeler listesine alınabilir. Ne yazık ki, bu belirtilerin görüldüğü kişilerde aynı

maddelerle deneysel çalışma yapmak etik ölçülere uymadığından bir madde ile akut pankreatit arasında doğrudan neden – sonuç ilişkisi çoğunlukla kurulamamaktadır. Yine de, aşağıda listelenen maddelerin akut pankreatite ya da benzer sendromlara neden olabilecekleri gösterilmiştir (21, 22):

- tiazid grubu diüretikler
- furosemid
- azatioprin
- sulfonamidler
- tetrasiklin
- östrojen preparatları
- steroidler
- 5-merkaptopürin
- metil-dopa

İnfeksiyonlar

Pankreatik asiner hücreleri infekte ederek akut pankreatit halini indükleyebileceği öne sürülen kabakulak ve coxsackie virusları ve Mycoplasma pneumoniae gibi ajanların hiçbiri bugüne kadar bir akut pankreatit olgusundan izole edilememiştir ki, bu durumun Koch postülatları ile çelişki halinde olduğu aşikardır. Bu yöndeki kanaatin, altta yatan hiçbir nedenin gösterilemediği akut pankreatit olgularının yaklaşık % 30'unda söz konusu infektif ajanlara karşı artmış antikor titreleri bulunması ile ilişkili olması kuvvetle muhtemeldir (23). Yine de, bu durumun neden mi, yoksa özgün olmayan bir yanıt biçiminde, sonuç mu olduğu aydınlatılmamış bir konudur.

Hiperlipidemi

Lipaz enziminin pankreatik mikro – dolaşıma büyük miktarlarda toksik yağ asidi sokabileceği öne sürülmüştür. Böyle bir halde endotel hasarı, kan hücrelerinin kümeleşmesi ve peşi sıra iskemik değişiklikler görülmesi olasıdır. Tip I ve Tip V hiperlipoproteinemi olgularının sıkça karın ağrısı atakları geçirdiği ve bu tabloların akut pankreatiti taklit ettiği iyi bilinmektedir (24). Hastalarda bu epizodların çoğunlukla belirgin bir hipertrigliseridemiyle ilişkili olduğu ve

serum trigliserid oranlarını azaltmaya yönelik diet düzenlemeleriyle atak sıklıklarının azaltılabildiği gösterilmiştir.

Diğer Nedenler

Hiperparatiroidizmle gelişen hiperkalsemi hallerinde hem akut hem de kronik pankreatit formlarının ortaya çıkabildiği bilinmektedir ki, bu durumda yukarıda anılan çökelme ve kanal obstruksiyonunun rol oynadığı hemen hemen kesindir.

Helmintik infestasyonlar da özellikle Uzak Doğu için etyolojide önemli bir etken olabilmektedir (Ascaris lumbricoides).

PRSS1 adlı katyonik tripsinojen genindeki mutasyonlarla çok sayıdaki ailede herediter pankreatit formlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Pankreas divisum (Wirsung ve Santorini kanallarının birleşmeme hali) olgularının %20 ile 45'inde pankreatit geliştiği gözlenmiştir, fakat bu olguların nedenini açıklamaya yönelik sağlam bir hipotez henüz geliştirilememiştir (26).

Ciddi azotemi, çeşitli vaskulit formları ve akrep zehri gibi çok değişik faktörlerin akut pankreatit olgularında açıklayıcı tek etken olabildiği vakalar bildirilmiştir.

Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi (ERCP)

Bugün gelişmiş merkezlerde girişimsel olmayan görüntüleme modalitelerinin (örneğin Manyetik Rezonans Kolanjio-Pankreatografi, Dinamik Pankreas Tomografileri) gündeme gelmesiyle birlikte en azından radyolojik anatominin belirlenmesinde ve tıkayıcı patolojilerin lokalizasyonunun saptanmasında kullanımı ciddi ölçüde azalmış olsa da, safra yolları ve pankreas kanalının pek çok patolojisinde hala en önemli cerrahi-dışı girişimsel yöntem ERCP'dir. En deneyimli merkezlerde bile işlem sonrasında %10 ile 20 oranlarında, genellikle hafif formda pankreatit olguları gözlenmektedir. Bu haliyle pankreatit ERCP'nin doğal bir komplikasyonu olarak algılanır olmuştur (27).

Bu olgularda da pankreatit gelişiminin nedeni pankreatik kanala reflü, obstruksiyon ve duktal hipertansiyon gibi gözükmektedir. yalnızca sfinkterotomi yapılan olgularda pankreatitin bu sıklıkta görülmediği akılda tutulmalıdır.

ERCP'nin özellikle şiddetli pankreatit olgularında tıkayıcı patolojinin bertaraf edilmesi için erken dönemde etkin olarak kullanıldığı ve her ne kadar girişimsel de olsa, cerrahi travmayla asla karşılaştırılamayacak ölçüde minör bir morbidite ve mortalite yükünün olduğu unutulmamalıdır (28).

2.1.3. Patofizyoloji

Akut pankreatit farklı şiddet derecelerinde ortaya çıkmaktadır ve şiddeti belirleyen koşullar multifaktöryeldir. Hakim kanaat, yukarıda da değinildiği üzere, asiner hücrelerin içerisinde sindirim zimojenlerinin aktivasyonu ile doku hasarının tetiklenmesi ve akut pankreatitin bu yolla başladığı yönündedir. Yakın dönemdeki araştırmalar bu pankreatit halinin ne şiddette seyredeceğinin asiner hücreler üzerinde gerçekleşen hasarın hemen sonrasındaki bir takım olaylarca belirlendiğini düşündürmektedir. Bu değişikliklerin arasında inflamatuar hücre aktivasyonu, sitokin üretimi ve salınımı ve inflamasyonun diğer kimyasal mediatörlerinin ortaya çıkışı sayılabilir.

Fizyolojik koşullarda normal pankreas dokusu çok miktarda proteinin sentezinden sorumludur. Bu proteinlerin büyük çoğunluğu sindirim enzimleridir. Egzokrin pankreas dokusu kendine de hasar verecek çok sayıda enzimi üretirken kendini oto – dijesyondan bu enzimlerin inaktif prekürsörlerini (proenzimler ya da zimojenler) sentezleyerek korumaktadır. Bu moleküller hücre dışına taşınmakta ve kanal aracılığı ile güvenli biçimde aktive edilecekleri duodenuma iletilmektedir. Duodenumun içerisindeki enterokinaz tripsinojeni aktive eder ve oluşan tripsin bir kaskadın içerisinde diğer zimojenleri aktif formlarına dönüştürür.

Pankreas dokusunu bu sindirim enzimlerinden korumak için asiner hücrelerde bu molekülleri saran ve salınım anlarına kadar depolayan membranlı organeller mevcuttur ki, bu yapılara zimojen granüller adı verilir. Bir başka koruyucu faktör de sindirim enzimlerinin zimojen formları ile birlikte salınan tripsin inhibitörlerinin sentezidir. Eğer asiner hücrelerin içerisinde prematür bir tripsinojen aktivasyonu gerçekleşirse bu maddelerle kısmi bir inhibisyon

sağlamak mümkün olmaktadır. Genel kabul gören teori, yukarıda da belirtildiği gibi, bu enzimlerin hatalı biçimde aktive olması ve dokuya hasar vermesi neticesinde pankreatitin geliştiği yönündedir. Bu teoriyi destekleyen 3 ana nokta şunlardır: 1- pankreas dokusu duodenumdaki aktive enzimlerce sindirilebilmektedir; 2- pankreatit sürecinde aktive sindirim enzimlerinin pankreas dokusunda varlığı gösterilmiştir; 3- pankreatit olgularının histopatolojik incelemesinde koagülasyon nekrozuyla uyumlu değişiklikler izlenmektedir.

Yine de, bu hatalı aktivasyonun hangi mekanizmalarla gerçekleştiği tam olarak açıklanamamıştır. Bu süreci aydınlatmaya yardımcı en önemli hipotez, daha önce de belirtildiği gibi, ko – lokalizasyon ile hücresel hasarın başladığı yönündedir.

2.1.4. Pankreatitin Şiddetini Belirleyen Faktörler

Akut pankreatitin şiddeti klinikte çok değişik düzeylerde görülebilmektedir. Bazı hastalarda kendi kendini sınırlayan, hafif şiddetli bir inflamatuar süreç gelişirken bazılarında yoğun bakım desteği gerektirecek, ciddi ve tekrarlayan operasyonlara ihtiyaç duyulabilecek ve en sonunda önemli oranda mortaliteye neden olabilecek ağır / sistemik formlarla karşılaşmak mümkündür. Pankreatitin şiddeti multifaktöryel bir süreçte belirlenmektedir. Fakat bu faktörlerin hangisinin ne ölçüde sürece katkıda bulunduğunun belirlenmesi özellikle önemlidir; çünkü bunlara yönelik olarak yapılabilecek müdahalelerle seyri değiştirmek teorik olarak olası gözükmektedir.

Pankreas dokusunun içerisinde sindirim zimojenlerinin aktivasyonunu takiben asiner hücrelerde gelişen hasarla pankreatit süreci başlar ve bazı transkripsiyon faktörleri de bu noktada aktive olur (örneğin nükleer faktör B). Söz konusu aktivasyonla proinflamatuar sitokinlerin üretimi tetiklenir, asiner hücrelerde nekroz gelişir ve tablo sistemik inflamatuar yanıt sendromu ile birlikte uzak organ disfonksiyonuna (örneğin akciğer tutulumu ile akut respiratuar distres sendromunun oluşması gibi) kadar uzanır. Bu aşamada akut pankreatitin şiddeti sistemik inflamatuar yanıtın ölçüsüyle ve üretilen sitokinlerin ve reseptörlerinin etki profili (inflamatuar hücre aktivasyonu / migrasyonu gibi) ile doğrudan ilişkilidir (29).

Akut pankreatitin nihai şiddetini ve akciğer hasarının derecesini belirleyen bu pro- ve anti-inflamatuar maddelerin arasındaki denge halidir. İnflamatuar yanıtı kısıtlayarak şiddeti azaltmaya yönelen deneysel çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaktadır. Kritik bir nokta da

pankreatitin en erken safhalarında tripsinojen ve nükleer faktör B maddelerinin inhibisyonu olabilir. Kemirgen modellerinde deneysel başarı sağlanmışsa da klinik uygulamalar için durum belirsizliğini korumaktadır (30).

2.1.5. Tanı

Akut karın ağrısı olgularında pankreatit tanısının farklı bir klinik öneme sahip olduğu unutulmamalıdır. Peptik ülser perforasyonu, mezenterik iskemiye bağlı ince barsak patolojileri ve akut kolesistit gibi acil cerrahi girişim gerektirebilecek hallerle sıkça karışan bir klinik tablo görülür. Klinik kuşkunun varlığında acil laparotomi gerekebilmektedir. Yine de, akut pankreatitin de diğer patolojilerden kendisini ayırt etmemizi sağlayabilecek özellikleri yok değildir.

Bütün akut pankreatit olgularında ataklar genellikle ağır bir yemek sonrasında ani başlayan, şiddetli bir ağrı ile ortaya çıkmaktadır. Ağrı çoğunlukla epigastrik bölgede tariflense de, karında yaygın hissedilebilir ya da toraksın alt kesitlerinde de ifade edilebilir. Bele ya da sırta da vuran, "kuşak tarzında" diye adlandırılan, "bıçak saplanır" gibi ağrılar tariflenir ve hastaların bir kısmı ağrılarının öne doğru eğilmekle hafiflediğini söyleyebilir. Hemen daima, ağrı hissi bulantı ve kusma ataklarının öncesinde başlamıştır. Mide içeriği tamamen çıkartıldığında bile hastalarda sıklıkla öğürme devam eder ve ağrı çoğunlukla hafiflemez. Nekrotizan formdaki ağrıların diğer formlara kıyasla daha şiddetli olduğu görülmüştür. Kronik pankreatit olgularındaki akut pankreatit ataklarında da benzer klinik tablolarla karşılaşılmaktadır.

Sürecin şiddetiyle de ilişkili olarak, hastalarda taşikardi, takipne, hipotansiyon ve ateş gibi infeksiyonun sistemik bulguları saptanmaktadır. Barsak sesleri çoğunlukla azalmıştır ya da kaybolmuştur. İstemli ya da istemsiz defans görülebilir. Seyrek bazı hallerde ciddi intraperitoneal sıvı varlığına ikincil abdominal distansiyon vardır. Erken dönemde bile plevral effüzyon saptanabilir (özellikle solda).

İntravasküler kompartmandan sıvı kaçağı hastalığın şiddetiyle orantılı biçimde artar ve hayatı tehdit edecek boyutlara ulaşabilir. Sıvı kaybı büyük ölçüde retroperitoneal alanda sekestrasyona ikincildir. Böyle bir hastada hematokrit artar ve ciddi hemokonsantrasyon tablosu görülür. Çok ağır nekrotizan pankreatit olgularında retroperitoneal alanda kanama

olabilir ve bu kan tüm yumuşak doku planları boyunca ilerleyerek göbek çevresinde (Cullen bulgusu) veya böğürlerde (Grey Turner bulgusu) mavi – mor renk değişikliği şeklinde kaydedilebilir. Aşırı sıvı kaçağına bağlı olarak hastaların hatırı sayılır bir oranı başvuru anında pre-renal azotemiye girmiş olmaktadır. Hiperglisemi, hipoalbuminemi ve hipokalsemi nadir olmayarak tabloda karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda tetani görülecek kadar ciddi hipokalsemi gelişebilir.

Serum Belirteçleri

Pankreatik asiner hücrelerde amilaz, lipaz, tripsinojen ve elastaz gibi çok sayıda sindirim enzimi sentezlendiği, depolandığı ve sekrete edildiği için pek çok akut pankreatit hastasının serum örneklerinde bu enzimlerin yükseldiği görülmektedir. Ölçümün kolaylığı nedeniyle sıklıkla serum amilaz değerleri tercih edilmektedir. Serum amilaz değerleri hastalığın başlangıcını hemen takip ederek yükselmekte ve birkaç saat içerisinde tepe değerlerine ulaşmaktadır. Normal aralığa geri dönene kadar 3 – 5 gün yüksek kalmaktadır. Serum amilaz değerleri ve akut pankreatitin şiddeti arasında anlamlı bir korrelasyon yoktur; hatta, daha hafif formlarda ağır formlara kıyasla daha yüksek amilaz değerlerinin bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (31).

Hiperamilazemi ince barsak obstruksiyonları, perfore duodenal ülserler ve başka intraabdominal akut patolojilerde de görülebilir. İlaçlarla da ilişki gösterilmiştir. Buna karşın, önemli bir orandaki hastalarda tamamen normal amilaz değerleri bulunabilir. Hiperlipidemili bireylerde laboratuar yöntemlerinin çeşitli basamaklarındaki etkileşimler nedeniyle normal amilaz değerleri görülebileceği bilinmektedir. Olguların çoğunda pankreatik enzimlerin dolaşımdan idrar yoluyla uzaklaştırılma oranı artar ve pankreatit tanısı için üriner enzim düzeyleri daha duyarlı olabilir. Bu nedenlerden ötürü serum amilazı ile birlikte idrar amilazına da bakılması genel olarak kabul görmüş bir yaklaşımdır. Serum amilaz düzeyleri normale döndükten günler sonra bile idrarda yüksek düzeyde amilaza rastlanabilir. Nekrotik hasarın büyük olduğu ağır pankreatit olgularında dolaşıma çok fazla miktarda enzim salınmayabilir. Böyle hastalarda serumda enzim ölçümlerinin sık yapılmasının anlamlı olmadığı akılda tutulmalıdır. Genel olarak alkolik pankreatit olgularında serum amilaz değerleri daha az yükselme eğilimindedir (32).

Ekstrapankreatik dokulardan da amilaz salınımı gerçekleşmektedir ve pankreatik amilaz formunun ölçülmesi ile tanının daha özgün yapılabileceği gösterilmiştir.

Başka pankreatik enzimlerin ölçümü de tanının kesinliğini geliştirmek üzere gündeme gelmiştir. Bunların arasında özgünlüğü en yüksek olan (%96 ile) lipazdır. Pankreas kökenli sindirim enzimlerinin acil laboratuar koşullarında ölçümünü kısıtlayan önemli metodolojik sorunlar vardır ve maliyetleri de genel olarak yüksektir (33).

Görüntüleme Yöntemleri

Abdominal ultrasonografi, bilier pankreatit olgularında safra taşlarının varlığını ve safra yollarındaki dilatasyonu göstermede ve pankreatitin genel olarak ayırıcı tanısında en etkin görüntüleme yöntemidir. Pankreasta ödem ve peripankreatik sıvı koleksiyonları gibi patolojilerin de görüntülenmesine bazı olgularda olanak tanır. Fakat tüm olguların en az %20'sinde barsak gazları nedeniyle optimal bir inceleme yapmak olası değildir.

Bilgisayarlı tomografi bugün pankreatit tanısında daha sık kullanılmaktadır. Minimal ödemle giden hafif formları nekrotizan ya da infekte pankreatit olgularından ayırt etme gücü yüksektir. Girişimsel radyoloji işlemleri için de daha etkin bir kılavuz rolü oynadığı yönünde yaygın bir kanaat gelişmiştir. Akut pankreatit için geliştirilmiş ve tamamen bilgisayarlı tomografi görüntülerinin kullanıldığı ya da bunların bir skalaya eklendiği sınıflama sistemleri mevcuttur (34).

2.1.6. Şiddetin Belirlenmesi

Hafif ödematöz formla ciddi nekrotizan form arasındaki ayrımın hastalık seyrinin erken bir döneminde yapılması çok büyük önem taşımaktadır. Bu sayede hastaya en uygun tedavi yaklaşımını önceden belirli oranda saptamak mümkündür ve bu yolla da genel morbidite, mortalite, hastanede yatış süreleri, toplam maliyet gibi parametreleri hastaların lehine düzeltmek olasıdır. Erken prognostik bulgular, serum belirteçleri ve bilgisayarlı tomografinin de aralarında yer aldığı çok sayıda prediktör bu amaçla klinik kullanıma sokulmuşlardır.

Klinik değerlendirmede yaygın kabul gören ve Atlanta kriterleri olarak da bilinen skorlamada pankreatitle birlikte ortaya çıkacak organ yetmezlikleri hastalığın şiddetiyle doğrudan

ilişkilendirilmektedir. Pankreatit olguları üzerine yapılan klinik çalışmalarda bu kriterler çoğunlukla standart olarak alınmaktadır. 1992 yılında Atlanta Sempozyumu'nda belirlenmiş ve Bradley tarafından popülarize edilmiş bu kriterler aşağıda sunulmaktadır (35):

- Başvuru anında (ya da ilk 48 saat içerisinde) en az 3 puanlık Ranson skoru
- Hastalık süreci boyunca herhangi bir anda en az 8 puanlık APACHE-II skoru
- En az 1 organ yetmezliği
- En az 1 lokal komplikasyon varlığı

Organ yetmezliği tanımı şunları içerir:

- Şok (sistolik kan basıncı 90mm/Hg'nin altında)
- Pulmoner yetmezlik (oda havası ile $PaO_2 \leq 60$mm/Hg)
- Böbrek yetmezliği (sıvı replasmanı sonrasında serum kreatinini > 2mg /dl)
- Gastrointestinal kanama (24 saat içerisinde tahmini en az 500 ml kan kaybı)
- Dissemine intravasküler koagülopati varlığı
- Ciddi hipokalsemi varlığı ($\leq$ 7.5mg/dl)

Lokal komplikasyonlar şunlardır:

- Pankreatik nekroz
- Pankreatik abse
- Pankreasta psödokist valığı

Erken Prognostik Bulgular

Ranson, 1974'te şiddetli pankreatit olgularının erken dönemde belirlenmesini sağlamak üzere bir grup prognostik bulgu tanımlamıştır. Toplam 11 adet olan bu objektif kriterlerin 5'i hastanın ilk başvuru anında ve geri kalan 6'sı da başvurudan 48 saat sonra ölçülmekte ve kaydedilmektedir. Morbidite ve mortalitenin mevcut bulguların sayısıyla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eğer Ranson kriterlerinden pozitif bulunanlar 3'ten azsa beklenilen mortalite pratik olarak sıfıra yakın kabul edilir. Üç ile beş kriterin pozitif olduğu olgu serilerinde mortalite oranları %10 ile 20 arasında değişmektedir. Pozitif Ranson kriteri sayısı 7'nin üstüne çıktığında beklenen mortalite %50'nin üzerindedir. Prediktif değerle ilişkili çalışmalarda yaygın kabul gören eşik değer 3 puandır (36).

Her ne kadar bu prognostik kriterler pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde kullanışlıysalar da tüm bu 11 kriterin de kaydedilme zorunluluğu ve gerçek prediktif profilin tamamlanabilmesi için 2 tam gün geçmesi gerekliliği önemli bazı sıkıntılar ve sakıncalar doğurmaktadır. Toplamda 48 saatlik bir gecikme, bu süre zarfında gelişmesi olası bir komplikasyonun önlenmesine yönelik önemli fırsatları kaçırmamıza neden olabilir. Ranson kriterleri hospitalizasyonun yalnızca ilk 48 saatlik dilimi için anlam ifade eder; daha sonraki dönem için herhangi bir değer taşımazlar. Son 30 yıl içerisinde bu kriterlerin modifikasyonuna yönelik çok sayıda anlamlı girişim olmuşsa da, günümüzde hala en sık tercih edilen Ranson'un orijinal prognostik kriterleridir (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Ranson'un Pankreatitteki Prognostik Kriterleri.
Ranson'un 1982'de yayınladığı *Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis* derlemesinden alınmıştır (37).

Safra taşıyla ilişkili pankreatit olgularında kullanılan kriterler	1
Başvuru anında	*İlk 48 saatin hemen sonrasında*
Yaş > 70 yıl	Hematokritte 10 puandan fazla düşme
Beyaz Küre > 18.000/mm^3	Kan Üre Azotunda artış > 2mg/dL
Kan Glukozu > 220mg/dL	Serum Kalsiyum değeri < 8mg/dL
Serum LDH değeri > 400iu/L	Baz Açığı > 5mEq/L
Serum AST değeri > 250u/dL	Tahmini Sıvı Sekestrasyonu > 4L
Safra taşıyla ilişkili olmayan pankreatit olgularında kullanılan kriterler	2
Başvuru anında	*İlk 48 saatin hemen sonrasında*
Yaş > 55 yıl	Hematokritte 10 puandan fazla düşme
Beyaz Küre > 16.000/mm^3	Kan Üre Azotunda artış > 5mg/dL
Kan Glukozu > 200mg/dL	Serum Kalsiyum değeri < 8mg/dL
Serum LDH değeri > 350iu/L	Baz Açığı > 4mEq/L
Serum AST değeri > 250u/dL	Tahmini Sıvı Sekestrasyonu > 6L
	Arteryel PO_2 < 60mm/Hg

LDH: laktat dehidrogenaz; AST: aspartat transaminaz; PO_2: parsiyel oksijen basıncı

Bir diğer objektif kriterler kümesi de akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (acute phsiology and chronic health evaluation – APACHE-II) skorudur. Vital bulgular ve özgün laboratuar parametreleri gibi çok sayıda değişkenin kantitatif (nicel) ölçümleriyle hastanın yaşı ve kronik sağlık durumuna ait skorlar birleştirilerek bu sistemde yeni bir nihai skor elde edilir ve buna dayanarak hastalığın seyrinde şiddete dair bir öngörüde bulunulur. Bu sistemin avantajı ölçümlerin ve hesaplamanın yapıldığı her an için o ana özel şiddet derecelendirmesini mümkün kılmasıdır.

Knaus ve ekibi ilk kez 1981'de yoğun bakım düzeni için uygulanmak üzere böyle bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (38). Aslında bu sistemin ortaya çıkmasını tetikleyen güdü, belirli hastalıklarda prediktif veriler sağlama isteği değil, genel olarak yoğun bakım ortamlarında tanı, takip ve bakım standartlarını karşılaştırma merakıdır denilebilir. 1985 yılında APACHE-II sistemi yine aynı araştırmacının ekibi tarafından geliştirmiştir (39). Aynı araştırmacı ve ekibi ve başka çalışma gruplarınca son 20 yıl içerisinde çeşitli modifikasyonları yapılmışsa da, o tarihten bu yana çoğunlukla tercih edilen sistem hala budur. Majör travma, majör cerrahi sonrası yoğun bakım, yanık ve reanimasyon düzenekleri gibi kritik hasta popülasyonlarının tanı / takip asistansı konularında yaygın kabul görmüş bir literatürle desteklenmektedir.

Akut pankreatit olguları üzerinde yürütülen çalışmalarda da prediktif değer karşılaştırmalarında tercih edilen bir standarttır. Buradaki avantajı şiddetli pankreatit olgularının sistemik seyirleri nedeniyle yoğun bakım takibi gerektirmeleri ve bu sistemin orijinal olarak bu amaca uygun tasarlanmış olmasıdır.

Çok sayıda araştırmada akut pankreatit olguları için başvuru anında 8 puan ya da daha üstünde bir nihai skora sahip hastalarda seyrin genellikle şiddetli geçtiği gözlenmiştir. Bu nedenden ötürü prediktif değeri belirlemeye yönelik çalışmalarda APACHE-II skorları karşılaştırmaya konu edilen sistem ya da standart olarak alındığında eşik değer 8 puan olarak kabul edilmiştir. APACHE-II skorlamasında dikkate alına parametreler aşağıda sunulmuştur:

- Vücut sıcaklığı
- Ortalama arteryel kan basıncı
- Nabız
- Solunum sayısı

- PaO_2, $FiO_2 < 0.5$ ise
- (A-a) O_2, $FiO_2 \geq 0.5$ ise
- Eğer arteryel kan gazı bakılmamışsa serum bikarbonat değeri
- Arteryel kan gazı
- Serum sodyum değeri
- Serum potasyum değeri
- Serum kreatinin değeri (Böbrek yetmezliği halinin varlığına göre hesaplama değişmektedir)
- Hematokrit yüzdesi
- Beyaz Küre sayımı
- Yaş
- Yandaş sağlık sorunu varlığı
- Glasgow Koma skalası (15 iken 0, 3 doğru azaldıkça puan arttırılır)

Biyokimyasal Belirteçler

Pankreatit için ideal bir biyokimyasal belirteç yalnızca yüksek duyarlılık ve özgünlük oranlarına sahip olmakla kalmamalı, aynı anda hafif (ödematöz) ve şiddetli (nekrotizan) hastalık formlarını da başvuru anında ayırt edebilmelidir.

Amilaz ve lipaz gibi enzimlerin yalnızca tanısal değerinin bulunduğu ve prognostik bir önem taşımadıkları bir kenara bırakılırsa, geriye CRP gibi özgün olmayan inflamatuar belirteçler kalmaktadır (40). İnterlökin – 6 için araştırmalar hala sürmektedir. İdrarda 5 ile 7 aminoasitlik bir peptid olan tripsinojen aktivasyon peptidin ölçümünün umut verici olduğuna dair yakın dönemde sonuçlar elde edilmiştir (41).

2.2. Prokalsitonin

2.2.1. Molekül

Prokalsitonin, kalsitoninin (32 aminoasitlik bir peptid yapısındadır) öncül hormonuna eşdeğer bir dizilim gösteren 116 aminoasitlik bir proteindir. Normal metabolik koşullarda hormonal

olarak aktif olan kalsitonin formu tiroid dokusu içerisinde yerleşmiş C-hücrelerince belirli hücre-içi proteolitik süreçlerle Prokalsitonin prohormonunun işlenmesi sonrasında açığa çıkar ve bu hücrelerden dolaşıma salınır. Dolaşımda normal koşullarda Prokalsitonin düzeyi çok düşüktür (< 0.05ng/ml) (42).

Bakteriyel infeksiyonlar CALC-1 gen ekspresyonunda önemli bir artışa neden olurlar ve bu sürecin sonrasında tüm parenkimal dokularda ve vücuttaki tüm diferansiye hücre tiplerinde yapısal bir yanıt olarak Prokalsitonin üretimi ve salınımı başlar. İşte bu nedenden ötürü, ciddi bakteriyel infeksiyonlar veya sepsis varlığında hastalardan alınan kan örneklerinde önemli miktarlarda Prokalsitonin varlığı gösterilebilir (43).

Hem in vivo, hem de in vitro ortamlarda Prokalsitonin molekülü hayli stabildir. Biyokimya analizlerinden önce örneklerin toplanmasında ya da saklanmasında bu nedenden ötürü özel bir yönteme ihtiyaç olmamaktadır.

Prokalsitonin molekülünün in vivo yarı-ömrü yaklaşık 24 saattir.

2.2.2. Sepsis ve Prokalsitonin

Polimeraz Zincir reaksiyon (PCR) teknolojisi ile yapılan nicel (kantitatif) ölçümlerde septik koşullanma olan tüm dokularda kalsitonine ait messenger-RNA'nin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir. Parenkimal hücreler (karaciğer, akciğer, böbrekler, yağ ve kas dokusunun hücreleri) en büyük doku kütlesine sahip olup sepsis halinde dolaşımdaki artmış Prokalsitonin oranlarından birinci derecede sorumludurlar. Klasik sitokin yanıtlarıyla karşılaştırıldığında kalsitonin messenger-RNA'sının transkripsiyonel ekspresyonu sepsis varlığında daha yaygın bir up-regülasyona gitmektedir. İnflamasyona ikincil olarak Prokalsitonin üretimi ve salınımı ya doğrudan mikrobial toksinlerce (örneğin endotoksin) ya da dolaylı olarak hümoral veya hücresel bağışıklık yanıtlarıyla (örneğin interlökin-1β, tümör nekroz faktörü-α, interlökin-6 gibi) uyarılabilmektedir. Bu uyarıyı viral infeksiyonlar esnasında açığa çıkan bazı sitokinler (örneğin interferon-γ) baskılayabilir. Sepsis düzeneğinde olgun kalsitonine karşı Prokalsitonin predominansı şuna işaret ediyor olabilir: sekresyon granülleri olmayan hücrelerde Prokalsitoninin enzimatik süreçlerle işlenmesi mümkün olamayacağından bu yanıt yapısal bir yolak görevi görüyordur (44).

2.2.3. Prokalsitoninin Farmakokinetiği

Endotoksin uyarımı sonrasında 2 ile 3 saat içerisinde Prokalsitonin değerleri artmaya başlar ve ciddi sepsis ve septik şok hallerinde 200 – 300 ng/ml değerlerine ulaşabilir. Başarılı bir tedavi girişimi sonrasında Prokalsitonin değerleri düşer ki, bu durum prognozda pozitif bir belirteçtir. Prokalsitonin değerlerinin yüksek kalması veya daha da artması kötü prognoza işaret eder.

Tipik olarak endotoksin uyarısı sonrasında 2 ile 3 saat içerisinde artış gösteren Prokalsitonin değerleri daha sonra ani bir sıçrama yaparak 6 ile 12 saat arasında bir platoya ulaşır. Genellikle ilk 48 saat Prokalsitonin konsantrasyonları yüksek kalma eğilimindedir. Sonraki 2 gün içerisinde de ilk değere doğru düşme eğilimindedirler. Yarı-ömür 20 ile 24 saat arasındadır (45).

2.2.4. Sepsis Belirteci Olarak Prokalsitonin

Sepsisli olgularda erken tanının ve erken klinik müdahalenin daha iyi bir genel sonuç için çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Akut inflamasyonun klinik bulgularının olduğu kritik hastalarda infeksiyöz olmayan süreçlerle gerçek sepsisi ayırt etmek güç olabilmektedir. Bu yüzden, belirli bir hasta için en uygun tedavi yaklaşımının seçilmesinde hastalık sürecinin erken evreleri klinisyen için engel teşkil edebilir.

Erken bir evrede sepsis tanısını kesinleştirmeye yönelik önemli bir katkı Prokalsitonin gibi bazı parametreleirn ölçümüyle bugün yapılabilmektedir. Prokalsitoninin diğer pek çok moleküle göre avantajı, ciddi sistemik bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsis olgularında erken evrede ve çok özgün olarak artış göstermesidir. İnfeksiyöz uyaranın konakla temasından sonraki 3 ile 6 saat içerinde bile Prokalsitonin değerleri yükselmektedir.

Viral infeksiyonlarda, kronik inflamatuar süreçlerde, oto-immün bozukluklarda ve subakut endokardit gibi yavaş infeksiyonlarda Prokalsitonin değerleri normalde düşüktür. Sepsis hallerinde genel olarak 1-2ng/ml'nin üstünde Prokalsitonin ölçümleri beklenir ve sıklıkla değerler 10 ile 100 ng/ml'nin arasında çıkar (hatta bazı olgularda çok daha yüksek değerler ölçülebilmektedir). Bu değerler dikkate alındığında, yukarıda sayılan pek çok farklı klinik antiteden sepsisi ayırt etmede Prokalsitonin genel olarak başarılı gözükmektedir (46).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de etkin bir parametre olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ortamlarında özellikle de ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında antibioterapiye devamın ya da ilaç değişiminin öngörülmesinde kayda değer fayda sağlamakta ve toplam tedavi maliyetlerini azaltmaktadır (47-49).

2.2.5. Referans Değerler

Prokalsitonin konsantrasyonlarının mutlak değerleri hastalık şiddetiyle birlikte artmaktadır. Fakat kişiden kişiye bağışıklık yanıtının anlamlı fark göstermesi ve farklı klinik tablolarda yanıtın değişmesi dikkate alındığında aynı infeksiyöz odağın birbirinden hayli farklı Prokalsitonin konsantrasyonları oluşturması muhtemeldir.

Prokalsitonin ölçümleri için optimal eşik değerler bu nedenle değişkendir ve şu parametrelere göre özel belirlenir:

- klinik düzen (acil servis, yoğun bakım üniteleri, post-operatif hasta grubu, travma olguları gibi)
- infeksiyöz odağın yerleşimi ve etkisinin genişliği (menenjit, intraabdominal sepsis, ventilatörle ilişkili pnömoni gibi)
- ko-morbiditeler (bağışıklık baskılanması gibi)
- klinik hedefler (tanı, prognoz, antibiyotik planı gibi)

Bu nedenlerden ötürü Prokalsitonin ölçümleri diğer klinik bulgular ve ölçümlerle birlikte her bir özgün problem için ayrı ele alınmalıdır. Yine de aşağıdaki tabloda tamamen oryantasyon amaçlı olarak eşik değerler sunulmuştur (Tablo 2.2.) (50, 51).

Tablo 2.2.

SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok kategorizasyonu *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine*'ın konsensus kriterlerine göre yapılmıştır (50).

Sistemik Bakteriyel İnfeksiyon / Sepsis tanısı için değerler	**Yorumlar**
Prokalsitonin < 0.5ng/ml Sistemik infeksiyon / sepsis olası değil Lokal bakteriyel infeksiyon olası	Ciddi sistemik infeksiyona doğru ilerleme olasılığı düşük.*
Prokalsitonin > 0.5ng/ml ve < 2ng/ml Sistemik infeksiyon / sepsis olası; fakat altta yatan diğer faktörler dikkate alınmalı	Ciddi sistemik infeksiyona doğru ilerleme olasılığı orta derecede. Hasta klinik açıdan yakın takibi hak ediyor.
Prokalsitonin > 2ng/ml ve < 10ng/ml Sistemik infeksiyon / sepsis olası, Eğer başka neden yoksa!	Ciddi sistemik infeksiyona doğru ilerleme olasılığı yüksek.
Prokalsitonin > 10ng/ml Ciddi sistemik inflamatuar yanıt hali! Hemen daima şiddetli bakteriyel sepsis veya septik şok habercisi	Ciddi sepsis veya septik şok varlığı!!! **

* 0.5ng/ml'nin altındaki Prokalsitonin değerleri bir infeksiyon varlığını mutlaka inkar etmemektedir. Çünkü sistemik yanıtın olmadığı lokalize infeksiyon hallerinde böyle düşük değerlerle karşılaşmak mümkündür (örneğin subakut infeksiyöz endokardit olguları). Ayrıca, infeksiyöz uyarana maruziyetin üzerinden henüz 6 saat geçmeden bu ölçüm yapılmış olabilir. Ölçüm tekrarında anlamlı bir fark bu tür olgularda görülebilir.

** Artmış Prokalsitonin değerleri her zaman sistemik bakteriyel infeksiyonlarla ilişkili olmayabilir. Bu tür infeksiyöz uyarıların dışında kalan genel örnekler aşağıda sunulmuştur. Yalnızca bunlarla sınırlı olduğu düşünülmemelidir:

- yenidoğanlar (< 48 saat) – fizyolojik yükseklik vardır
- majör travma, majör cerrahi girişim, ciddi yanık olguları, OKT3 antikorları ile verilen tedavilerin varlığı veya pro-inflamatuar sitokin salınımını uyaran ilaç kullanımı
- invazif fungal infeksiyon varlığı, akut Plasmodium falciparum atakları
- uzun süreli ya da çok ağır kardiojenik şok varlığı, uzun süreli ve şiddetli organ perfüzyon anomalileri, küçük hücreli akciğer kanserleri ve tiroidin medüller karsinomu

HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu araştırma Haziran 2004 – Eylül 2007 döneminde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı servisine karın ağrısı nedeniyle başvuran ve Genel Cerrahi Kliniği'ne konsülte edildikten sonra akut pankreatit tanısı ile hospitalize edilen toplam 41 hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastalara ve yakınlarına gerekli bilgilendirme yapılmış ve test için rutin kan örneklemeleri dışında kan alınmayacağı ifade edilmiştir. Test kitlerinin sağlık sigorta sitemine ya da kendilerine fatura edilmeyeceği, harcamaların kamu fonlarıyla bağlantılı olmadığı taraflara bildirilmiştir. Tüm veriler prospektif olarak kaydedilmiştir.

Bu süre içerisinde kronik pankreatitin akut atağıyla Acil Servis'e başvuran, ERCP sonrasında akut pankreatit tablosunun geliştiği belirlenen, safra veya pankreas kanalının akımının diversiyona uğratıldığı herhangi bir operasyonu geçirmiş, yatışı ve tüm takibi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nca yapılmış, Acil Servis'te başlangıçta başka bir ön tanı ile takip edilmiş ve fakat başvurusunun üzerinden 48 saat geçtikten sonra akut pankreatit tanısı almış veya herhangi bir dış merkezden refere edilmiş hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

Akut karın ağrısı ile Acil Servis'e başvurmuş olan bu hastalara akut pankreatit tanısı şu kriterlere göre konmuştur:

- epigastrik / periumbilikal veya bele / sırta vuran karın ağrısı
- karın ağrısının başlangıcından sonra şiddetli bulantı ve kusma
- karında yaygın hassasiyet ve defans (istemli / istemsiz) varlığı
- serumda veya idrarda amilaz (serumda normalin üst sınırın en az 3 katı kabul edilmiştir) yüksekliği
- Ultrasonografi ile akut kolesistit halinin olmadığının tespiti (akut kolesistitin tek başına hiperamilazemiye neden olduğu bilinmektedir) ve safra yollarının taş ve çamur varlığı açısından değerlendirilmesi ve
- bilgisayarlı tomografi ile pankreatit halinin verifiye edilmesi.

Şiddetli peptik ülser aktivasyonları, peptik ülser perforasyonları, kolanjit atakları ve akut mezenterik iskemi hallerinin (ve hatta alt lob pnömonilerinin ve pyelonefritlerin) ayırıcı tanıda bulunması dikkate alınarak görüntüleme yöntemleri (burada ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi) akut pankreatit ön tanısı bulunan tüm hastalarda rutin olarak istenmekte ve bunların sonuçları kaydedilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirmelerdeki pankreas dokusuna ait ya da pankreatitin çevre dokuda neden olabileceği hasarlara yönelik tüm bulgular hastaların her biri için ayrı kaydedilmiştir.

Atlanta kriterlerine göre tüm hastalarda hafif ve şiddetli akut pankreatit ayrımı yapılmış ve bu sayılar kaydedilmiştir.

Değerlendirmeye dahil edilen tüm hastaların ilk başvurularından taburcu edildikleri veya eksitus kabul edildikleri tarihe kadar geçen süre gün cinsinden kaydedilmiştir. Bu noktada, ülkemizdeki sağlık hizmet sektörünün kamu kanadındaki örgütlenme gereğince hafta sonlarında hasta taburcu işlemlerinin yapılamadığı ve bu nedenle dosyalama sistemlerindeki kayıtların bunu yansıttığı dikkate alınmış ve araştırmacının bu çalışma için yaptığı kişisel hasta kaydı bu kapsama giren 12 hasta için dikkate alınmıştır (söz konusu 12 hastanın taburcu / çıkış işlemleri hafta sonunda yapılamadığından bu hastaların her biri 2 gün daha fazla hastanede yatmış gözüküyorlardı).

Tüm hastalar için cinsiyet, yaş, görüntüleme bulguları ve toplam hastanede yatış süresi parametrelerinin yanı sıra başvuru esnasında varlığı bilinen ya da hospitalizasyon sürecinde varlığı saptanmış yandaş hastalıklar, hastanede yattıkları süre boyunca gelişmiş ek morbiditeler (organ yetmezliği dahil), yatış boyunca, varsa, geçirdikleri cerrahi girişimler (sayısal olarak ve tür olarak), ERCP gereksinimi, girişimsel radyoloji işlemleri ve mortalite sayıları kaydedilmiştir.

Yine hasta yatırma politikalarının araştırmanın yürütüldüğü kurumda yol açtığı kısıtlamalar nedeniyle Acil Servis'te tanı konulup Genel Cerrahi Kliniği'ne yatırılan tüm hastalar, hangi akut pankreatit formuna dahil edildiklerinden bağımsız olarak, ilk gece ve gün Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilmişlerdir. Bazı vakalarda genel servislerdeki yatak sıkıntısı nedeniyle hastaların yatışı Yoğun Bakım Ünitesi'nde sürmüştür. Bu nedenle yoğun bakım yatış

sürelerinin yanıltıcı sonuç verebileceği dikkate alınarak bu parametre çalışmaya dahil edilmemiştir.

Acil Servis'e şiddetli epigastrik ağrı tablosuyla başvuran tüm akut karın vakalarında istenilen rutin laboratuar tetkiklerinin sonuçları eğer normal kabul edilen değerler aralığının dışında çıkmışlarsa hasta takip formuna dahil edilmişlerdir. Bu laboratuar tetkikleri aşağıda sunulmaktadır:

- Tam Kan Sayımı (burada Beyaz Küre ve Hematokrit parametreleri dikkate alınmaktadır)
- Kan Glukozu
- Serum AST
- Serum ALT (alanin transaminaz)
- Serum ALP (alkalen fosfataz)
- Serum GGT (gamma-glutamil transpeptidaz)
- Serum LDH
- Serum Amilaz değeri
- Serum Total Bilirubin
- Serum Direkt Bilirubin
- Kan Üre Azotu
- Kreatitin (kanda)
- İdrar Amilaz değeri

Ranson skorları tüm hastalar için başvuru anındaki parametrelere ve 48 saat sonraki değerlendirmelere göre hesaplanmış ve kaydedilmiştir.
APACHE-II skorları tüm hastalar için başvuru anındaki parametreler dikkate alınarak hesaplanmıştır.

3.2. Prokalsitonin Strip Test

Prokalsitonin konsantrasyonlarının nicel (kantitatif) ölçümleri için BRAHMS Aktiengesellschaft firmasınca üretilmiş ve ticari alana sürülmüş farklı ölçüm yöntemleri ve kitleri vardır. Bu çalışmada aşağıda ayrıntıları sunulacak farklı bir test kiti kullanılmıştır.

BRAHMS PCT®-Q testi Prokalsitonin konsantrasyonlarının belirlenmesi için tasarlanmış semi-kantitatif (yarı-nicel) bir immünokromatografik testtir. Bu test, halihazırda şiddetli bakteriyel infeksiyonların ve sepsisin tanısında ve tedavi takiplerinde kullanılmaktadır.

Bu test sistemi için 30 dakikalık bir inkubasyon süresi yeterlidir ve kitin kullanımı için ayrı bir araca gerek olmayıp kalibrasyona da ihtiyaç duyulmamaktadır.

Test kitinde izci olarak kolloidal yapıdaki altına konjuge edilmiş bir monoklonal fare anti-katakalsin antikoru ve solid faz olarak da bir poliklonal koyun anti-katakalsin antikoru kullanılmaktadır.

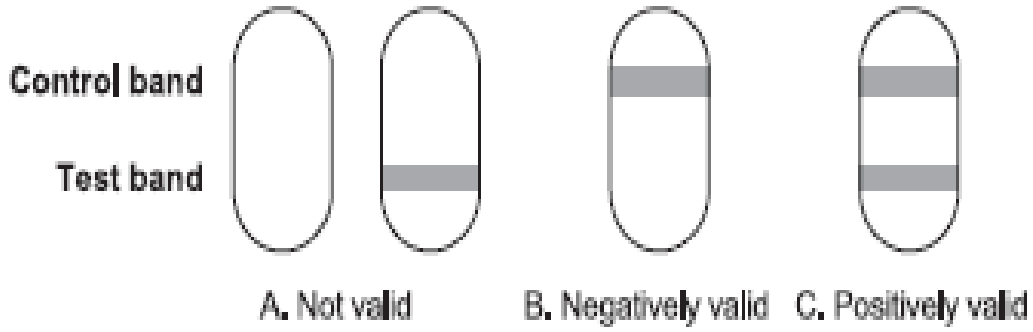
Hastadan alınan serum ya da plazma örneği test stripine tatbik edildikten sonra izci oluşum örnekteki Prokalsitonine bağlanır ve belirgin bir antijen-antikor kompleksi oluşur. Bu antijen-antikor kompleksi test sisteminin içerisinde kapiller mekaniğe uygun olarak hareket eder ve işlem süreci boyunca test bandını içeren alan boyunca ilerler. Bu sahada, belirgin antijen-antikor kompleksi sabit anti-katakalsin antikorlarına bağlanır ve bir sandviç kompleks oluşur.

Eğer 0.5ng/ml düzeyinde ya da daha yüksek bir konsantrasyonda Prokalsitonin varsa bu sandviç kompleks kırmızımsı bir band olarak görülür. Söz konusu bandın renk yoğunluğu örneğin içerisindeki Prokalsitonin konsantrasyonu ile doğru orantılı olmaktadır. Referans kartındaki renk skalasına göre Prokalsitonin konsantrasyonunun hangi aralıkta olduğu tespit edilir.

Bu skalada kullanılan konsantrasyon aralıkları sırasıyla <0.5ng/ml, ≥ 0.5ng/ml, ≥ 2ng/ml ve ≥ 10ng/ml şeklindedir.

Bağlı olmayan izci oluşum kontrol bandı sahası boyunca difüzyona uğrar ve burada sabitlenip çok koyu kırmızı bir bandın gözükmesine neden olur. Test kitinin işlev gördüğü, bu kontrol bandının görülmesi ile teyit edilir (Bakınız Resim 3.1).

Resim 3.1. Test kitinin şematize hali



A. Band yok ya da yalnızca test bandı görülüyor: test geçersiz!

B. Yalnızca kontrol bandı görülüyor: Negatif test sonucu, geçerli test. Prokalsitonin konsantrasyonları 0.5ng/ml'nin daha altında.

C. Hem kontrol, hem test bandı görülüyor: Pozitif test sonucu, geçerli test. Prokalsitonin konsantrasyonları renk skalasındaki eşleşmeye göre 0.5ng/ml'nin üzerindeki 3 aralıktan birinde.

Bütün kitler test yapılıncaya değin kutularında tutulmuş ve üretici firmanın tarifi doğrultusunda 2 ile 30 ºC aralığını geçmeyen ortamlarda saklanmışlardır.

Üretici firma, ciddi hemoliz içerebilecek kan örneklerinden alınmış serum ya da plazma örneklerinde test kitinin ölçümü ile örnekte bulunabilecek hemoglobin proteinlerinin interferans gösterebileceğini ve bu nedenden ötürü bu tür örneklerde test sonucunun güvenilir olmayacağını ifade etmektedir. Bu yorum dikkate alınarak, 41 hastanın içerisinde rutin kan testleri için örnek alınan ve birinci örnekte laboratuar yönetimi tarafından "hemolizli kan" uyarısının yapıldığı toplam 2 hastaya ait testlerin sonucu dikkate alınmamıştır. Etik Kurul'a sunulan başvuruda hastalardan rutin kan testleri için alınan kan örnekleri dışında kan alınmayacağı taahhüt edildiği için bu hastaların sonuçları dikkate alınmamıştır.

Yukarıda da belirtildiği üzere, araştırmaya dahil edilen hastaların hiçbirinden Acil Servis'teki ilk değerlendirme sonrasında gönderilmiş rutin kan testleri için alınan kan örnekleri dışında kan alınmamıştır.

Hem serum örneklerinin, hem de plazmanın bu test için kullanılabileceği belirtilmişse de, araştırmaya yalnızca hastalardan alınan kan örneklerinin ilk sentrifüj sonrası serum kompartmanları dahil edilmiştir.

Örneğin alındığı andan itibaren ilk 24 saat içerisinde ölçümün yapılmadığı hallerde kan örneğinin – 20 ºC'de saklanabileceği ifade edilmiştir. Bu araştırmada tüm örnekler alındıktan sonra ölçüm işlemine tabi tutulmuştur.

Her bir hastaya ait örnek için yeni bir test kiti açılmıştır ve örneklerden elde edilen serumun oda sıcaklığında olması sağlanmıştır.

Ölçüm işleminin hemen öncesinde bir test kiti açılmış ve test kitinin içerisinden çıkan damlalık pipet ile test kitinin üzerindeki daire şeklindeki oyuğa toplam 6 damla serum örneği damlatılmıştır.

Test kiti bu aşamadan sonra oda sıcaklığında 30 dakika süreyle inkubasyona bırakılmıştır ve ölçüm kartına testin başlama anı kaydedilmiştir.

30 dakikanın sonunda (üretici firma en fazla 45 dakikalık bir inkubasyon periodunu test sonuçlarının anlamlı sayılabilmesi için kabul etmektedir) ölçüm yapılmıştır.

Önce Resim 3.1.'de gösterildiği biçimde testin geçerli olup olmadığı test edilmiştir. Bu araştırmada hastalara ait örnekler test edilmeden önce sağlıklı gönüllülerden alınan örneklerle toplam 3 test kiti kullanılarak testin bu kontrol aşaması öğrenilmiştir. Araştırmaya dahil edilen tüm örneklerde ölçümler yukarıda tanımlandığı biçimiyle geçerli kabul edilmiş ve sonuçlar buna göre kaydedilmiştir.

Geçerliliği kontrol bandının varlığı ile tespit edilen tüm test kitlerinde Prokalsitonin konsantrasyon aralıkları daha önceden tanımlanmış olan renk skalasının (referans kartında eklidir) yardımıyla saptanmış ve kaydedilmiştir. Resim 3.2.'de testin bu aşamasının nasıl yapıldığı gösterilmektedir.

Resim 3.2. Testin gerçekleştirilmesi ve referans kartındaki renk skalasının kullanılmasına ait illustrasyon



Prokalsitonin konsantrasyon aralıkları için tanımlanmış eşik değerler, bunların klinik yorumları ve test sonucunu olumsuz yönde etkileyebilecek fizyolojik ve patolojik süreçler için Tablo 2.2'ye bakınız.

Üretici firma kantitatif test yöntemleri ile PCT®-Q testinin tanıdaki özgünlüklerini ve duyarlılıklarını karşılaştırmıştır. Buna göre PCT® LIA'da özgünlük %98 iken, PCT®-Q'da %92'dir. Duyarlılık değerleri de yukarıdaki sıralamaya sadık kalarak %92'ye %90 biçiminde belirlenmiştir (52, 53).

3.3. İstatistik

Prospektif olarak kaydedilmiş olan bütün veriler Microsoft® Office Excel 2003 programında kaydedilmiş ve SPSS 11.5 Version for Windows Excel programı ile analize tabi tutulmuştur. Bulgular aktarılırken her bir değerlendirme için hangi testin ve hangi anlamlılık değerlerinin kullanıldığı ayrıca ifade edilecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarının yorumlanmasında önem arz ettiği düşünülerek iki tanımın anımsatılması gerektiği düşünülmüştür.

Pozitif prediktif değer (*kesinlik oranı* ya da *hastalığın ölçüm sonrası olasılığı* diye de anılır), tanı amacıyla kullanılan herhangi bir testin, hasta olduklarını doğru olarak önceden belirlediği hasta popülasyonu oranını ifade eder.

Negatif prediktif değer ise tanı amacıyla kullanılan herhangi bir testin, hasta olmadıklarını doğru olarak önceden belirlediği hasta popülasyonunu ifade eder.

Tıbbi araştırmalarda sıkça kullanılan prediktif değerler herhangi bir prediktif testin ya da skorlama yönteminin ne ölçüde kullanışlı olduğunu göstermekte anlamlıdırlar. Bir testin ya da skorlama sisteminin pozitif prediktif değeri ne kadar yüksekse, o testin ya da skorlama yönteminin pozitif sonuç verdiği hastalarda o ölçüde yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olduğu sonucu çıkar. Tersi negatif prediktif değerler için geçerlidir (54).

4. BULGULAR

Toplam 41 hastanın 23'ü kadın, 18'i erkekti ve yaş ortalaması 52 yıl idi (en genç hasta 32 yaşında, en yaşlı hasta 78 yaşında, standart sapma ±10,2 yıl).

Hastaların 39'unda, akut pankreatit tanısı için geçen klinik değerlendirme, laboratuar ve görüntüleme aşamaları sonucunda etkene yönelik saptama yapılmıştır. Buna göre söz konusu 39 hastanın 34'ünde bilier pankreatit, geri kalan 5'inde de alkolik pankreatit tanısı kesinleşmiştir.

Diğer 2 hastada etkeni belirlemeye yönelik ileri tetkik gerekmiş ve bunlardan birinde Ampulla Vateri'de 1,5cm çapında tümöral oluşum saptanmıştır. 1 hastada herhangi bir etken bulunamamış ve bu hasta idiopatik pankreatit olarak kayda geçirilmiştir.

Bu dağılım tablosuna göre bilier pankreatit frekansı %82 düzeyinde çıkmıştır. Non-bilier pankreatit oranı (alkolik, tümöral, idiopatik) %18'dir.

Atlanta kriterlerine göre tasnif yapıldığında toplam 29 hafif pankreatit, 10 ağır pankreatit olgusu olduğu belirlenmiştir. Buna göre dağılım %74 hafif, %26 ağır pankreatit olarak kaydedilmiştir.

Organ yetmezlikleri de her hastada toplam kaç tane olduklarına göre değil, herhangi bir hastada gelişip gelişmediklerine göre kayda dahil edilmiştir. Bu nedenle dağılım oranları Organ Yetmezliği Var ve Organ Yetmezliği Yok biçiminde yine %26'ya %74 olarak kaydedilmiştir.

Toplam 39 hastanın arasında takibin mortaliteyle sonuçlandığı 4 hasta olmuştur. Sayının istatistiki açıdan küçük bir örneklem oluşturması nedeniyle bu parametre analize dahil edilmemiştir.

Ranson skorlarının takipte bütün hastalar için 48. saat değerleri hesaplanmışsa da, Prokalsitonin için yalnızca 1 ölçüm yapılabildiğinden ötürü bu 48. saat skorları analize dahil edilmemiştir.

Hafif pankreatit olgularında Ranson skorlaması için median değer 1 olarak hesaplanmıştır. Bu değerin standart sapması ±0, 884 olarak ölçülmüştür.

Aynı grupta APACHE-II skoru için median değer 8 olarak hesaplandı. Bu skorun standart sapması ±1,895 olarak kaydedilmiştir.

Prokalsitonin ölçümlerinin hafif pankreatitli olgularda median değeri 0 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma ±0,666 olarak belirlenmiştir.

Ranson skorlaması için ağır pankreatit olgularındaki median değer 2,50 olarak kaydedilmiştir. Bu alt gruptaki standart sapma ±1, 354'tür.

APACHE-II skorları için ağır pankreatit olgularında median değer 10 olarak belirlenmiştir. Standart sapma bu alt grupta ±5,038 olarak kaydedilmiştir.

Ağır pankreatit olguları için Prokalsitonin strip test skorlarının median değeri 2,50'dir. Standart sapma ±0,699 olarak hesaplanmıştır.

Mann-Whitney Testi ile analiz yapıldığında tüm skorlama sistemleri için hafif ve ağır pankreatit olguları arasında ölçüm değerlerinin medianları arasında fark vardır ve bu fark istatistiki açıdan anlamlıdır ($p<0,05$).

Her bir skorlama için ROC (receiver operating characteristic : farklı diskriminasyon eşiklerinde sensitiviteye karşı (1- spesifisite) için belirlenmiş grafik) eğrileri oluşturulmuş ve en yüksek özgünlük (spesifite) ve en yüksek duyarlılık (sensitivite) değerlerinin ölçüldüğü eşik skorlar ayrı ayrı belirlenmiştir.

Buna göre, Ranson skorlaması için eşik değer 1,5 puan olarak belirlenmiştir (bu skorlar tam sayı olarak kaydedilmekte!). Söz konusu eşik değerde Ranson skorlamasının pankreatit şiddetinin belirlenmesinde özgünlüğü 0,79 olarak hesaplanmıştır. Aynı eşik değerde Ranson skorlamasının duyarlılığı 0,70 olarak belirlenmiştir.

APACHE-II skorlaması için ROC eğrisi yapıldığında eşik değer 9,5 olarak belirlenmiştir (bu skorlar tam sayı olarak kaydedilmekte!). Bu eşik değerde APACHE-II skorlamasının özgünlüğü 0,83 iken duyarlılığı yine 0,70 olarak hesaplanmıştır.

Prokalsitonin ölçümleri için de ROC eğrisi ile 1,5 puanlık bir eşik değer saptanmıştır (bu skorlar tam sayı olarak kaydedilmekte!). Bu eşikte iken Prokalsitonin strip testin pankreatit şiddetinin belirlenmesindeki özgünlüğü 0,90 olarak kaydedilmiştir. Duyarlılık yine aynı eşik değer için 0,90 olarak belirlenmiştir.

Literatürde daha önceden kullanılmış olan değerler dikkate alınarak Ranson skorlaması için 3, APACHE-II skorlaması için 8 ve Prokalsitonin strip test için 1 puanlık kayıtlar eşik değer olarak alınmış ve akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde prediktivite analizi buna göre yapılmıştır. Bu analiz Tablo 4.1'de hem pozitif, hem de negatif prediktif değerler için özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde pozitif ve negatif prediktif değerlerin skorlama ve test sistemleri arasında karşılaştırması: gerçek pozitif hasta = Atlanta klasifikasyonuna göre şiddetli akut pankreatit sınıfına giren hasta

Skorlama ya da ölçüm sistemi	**Pozitif Prediktif Değer (%)**	**Negatif Prediktif Değer (%)**
Ranson skoru, başvuru anı *(eşik değer 3 alındığında)*	71 *(3 ve üzerinde puana sahip hasta sayısı 7, gerçek pozitif hasta sayısı 5)*	84
APACHE-II skoru *(eşik değer 8 alındığında)*	36 *(8 ve üzerinde puana sahip hasta sayısı 28, gerçek pozitif hasta sayısı 10)*	100
Prokalsitonin strip test *(eşik değer 1 alındığında)*	50 *(1 ve üzerinde skora sahip hasta sayısı 20, gerçek pozitif hasta sayısı 10)*	100

Eğer Prokalsitonin strip test için eşik değer 2 alınırsa (ROC eğrisinin bu araştırma popülasyonunda hesapladığı biçimiyle) Pozitif Prediktif Değer %75'e yükselmektedir. Negatif Prediktif Değer ise %96'ya gerilemektedir.

5. TARTIŞMA

ROC eğrileri ile saptanan eşik skorlar dikkate alındığında en yüksek duyarlılık ve özgünlük değerleri Prokalsitonin strip teste aittir. Prognostik ya da prediktif değeri sınanan tüm yöntemler için bu çok anlamlı bir sonuçtur. Ranson skorlarının 48. saat değerlerinin incelemeye dahil edilememiş olması seyir açısından önemli bir karşılaştırmayı yapmayı engelliyorsa da, şiddetin önceden belirlenmesi açısından bu sonuç anlamlıdır ve semikantitatif bir testin üstünlüğüne işaret etmektedir.

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar söz konusu strip testi daha önceden karşılaştırmaya tabi tutmuş Finlandiya kökenli çalışma grubunun sonuçlarıyla kısmen örtüşmektedir (55). Başvuru anındaki duyarlılık değerleri bu araştırmada hem Prokalsitonin hem de Ranson skorlamaları için daha yüksek çıkmıştır (Bu araştırmada Prokalsitonin için %90, Ranson için %70; Finlandiya grubunun araştırmasında aynı değerler, sırasıyla %71 ve %29). Finlandiya grubunun Ranson skorlaması için tespit ettiği değer yakın tarihli bir meta-analiz sonucuyla aslında daha uyumludur (56).

Başvuru anında eşik değerler ROC eğrileri dikkate alınmaksızın belirlendiğinde en yüksek pozitif prediktif değer Ranson'a ait gözükmektedir. Buna karşın ROC eğrisine göre yeniden düzenleme yapıldığında Prokalsitonin strip testin pozitif prediktivitesi %75 oranında çıkmaktadır. Finlandiya grubunun çalışmasındaki eşik değer – prediktivite eşleşmesinde bu çalışmayla kısmen çelişen önemli bir bulgu Ranson skorunun söz konusu çalışmada başvuru anı için pozitif prediktif değerinin %33 olarak hesaplanmış olmasıdır.

Bu araştırmada Ranson skorunun negatif prediktif değeri diğer yöntemlere kıyasla düşük çıkmıştır (%84). Fakat yine de anlamlı bir nümerik ifade olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Eşik değer yeniden düzenlendiğinde Prokalsitonin için negatif prediktivite %96 düzeyindedir. Finlandiya çalışmasında da bu değerlerin dağılımı benzer olmuştur (Ranson %79, APACHE-II %91, Prokalsitonin strip test %90).

Her koşulda APACHE-II skorlamasının başvuru anı için çok düşük bir pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Finlandiya araştırmasında da %51 - %40 arasında değişen değerler verilmiştir ki, bu durum, söz konusu skorlama sisteminin incelemeye dahil ettiği

parametrelerin pek çok sistemde küçük değişimlerle büyük skor oynamalarına neden olması ile açıklanabilir.

C-reaktif proteinin akut pankreatit olgularında prediktif değerinin yüksek olduğuna işaret eden çok sayıda çalışma mevcutsa da, hakim kanaat, bu parametrede prediktif değer taşıyacak yanıtın hastalık seyrinin 48. hatta 72. saatinden sonra geliştiği yönündedir (46-49). Daha önceden çok sayıda çalışmaya konu olmuş olması, eski ve iyi bilinen bir akut faz reaktanı olmasına karşın Genel Cerrahi Kliniği'nce hasta takibinde yaygın kabul görmemesi ve çalışmaya ek maliyet getireceği dikkate alınarak CRP ile ilgili bir ölçüm bu araştırmaya dahil edilmemiştir.

Bu araştırmanın önemli bir eksikliği, yukarıda da değinildiği üzere, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olmasıdır. Tüm tıp literatüründe sonuçlarının bu araştırmadan çıkan sonuçlarla doğrudan karşılaştırılması mümkün olan tek çalışma dikkate alındığında bu örneklem küçüklüğü daha da belirgin hale gelmektedir (toplam 162 akut pankreatit olgusuna karşılık bu araştırmaya dahil edilmiş yalnızca 39 olgu).

Yine de, şu da belirtilmelidir ki, söz konusu çalışmada verileri sunulan hasta popülasyonunda akut pankreatit etyolojisiyle ilişkili parametreler dikkate alındığında alkolik pankreatit olgularının bariz bir dominansı göze çarpmaktadır (alkolik pankreatitli 87 olguya karşılık bilier pankreatitli 43 olgu). Bu dağılım oranı elinizdeki araştırmanın hasta popülasyonundaki dağılım oranıyla bir hayli farklıdır (32 bilier pankreatit olgusuna karşılık yalnızca 5 alkolik pankreatit olgusu). Aslında hangi serinin referans kitaplardaki dağılımla çelişeceği de ayrı bir noktadır. Her koşulda, etkenler arasındaki dağılım farklılığının skorlama sistemlerinin prediktif değerlerine de yansıyacağı düşünülebilir.

Spekülatif olacağı pek aşikar ama test edilmesi imkansız olmayan bir yorum şöyle ifade edilebilir: Batı kaynaklı akut pankreatit serilerinde alkolik pankreatit olgularının dağılımda daha büyük pay sahibi olması yine bu ülkelerde geliştirilmiş klinik skorlamaların etkinliğinin ülkemiz için geçerli olmamasına yol açıyor olabilir. Bu yorum özellikle de Ranson skoru için geçerli bulunabilir.

Esasen, bu tür coğrafi, demografik ya da tüketim profiliyle ilişkili farklılıkların aynı hastalık için tasarlanmış risk modellerinde kayda değer yorum değişikliklerine neden olduğu, hatta söz

konusu risk modellerinin belirli alt gruplarda tamamen anlamını yitirdiği vakidir. Böyle bir hal için tipik örnek Çek Cumhuriyeti kadın nüfusunda (görece homojen bir Slav ırkının varlığı ve dünya ortalamasının çok üstünde oral kontraseptif kullanımı ile ilişkilendirilmiştir) meme kanseri için Batı'da tasarlanmış risk modellerinin hiçbir sonuç vermemesidir (57).

Duyarlılık ve özgünlükle ilgili sorun dikkate alındığında APACHE-II skorlaması ile ilişkili olarak da olumsuz bir yargıda bulunmak mümkündür. Bu skorlama sistemi aslında yoğun bakım düzenleri için hasta verilerinin nesnel olarak kaydedilmesi ve tedaviye yanıtın farklı kurumlardaki sonuçlar ele alındığında anlamlı bir istatistiki karşılaştırmanın söz konusu olması amacıyla geliştirilmiştir (58).

Her ne kadar bu sistemi geliştiren ekip birinci modele yaptıkları ilk uyarlamadan hemen sonra organ yetmezliklerinin öngörülmesinde bu skorlamayı anılan amaçla kullanmışsa da (59), orijinal olarak bu skorlamanın yalnızca yoğun bakım ortamında kullanıldığı unutulmamalıdır. Bu nedenden ötürü, olguların önemli bir çoğunluğunda tüm seyir boyunca hiç yoğun bakım takibi gerektirmeyecek akut pankreatit tanısı için bu skorlamanın ne denli prediktif katkı sağlayacağı baştan tartışmalı hale gelmektedir.

Prokalsitonin için de bu yönde bir eleştiri gelebilir. Ama unutulmamalıdır ki, Prokalsitonin konsantrasyonları kantitatif ya da semikantitatif yöntemlerle yapılmaktadır ve her ne kadar pek çok araştırmada skorlama sistemleriyle karşılaştırılsa da, esasen bir skorlama sistemi değildir. Ayrıca Prokalsitoninin sistemik inflamatuar süreçler için özgün-olmayan biçimde yükseldiği görülse de, bu yükseliş yapılan araştırmaların hemen tamamında yanıtın şiddetini çoğunlukla doğru öngörmekte ve de bu öngörüyü sürecin daha başlarında gerçekleştirmektedir (60).

Maliyet analizi bu araştırmanın başında tasarlanmışsa da gerçekleştirilememiştir. Bunun nedeni, verilerin toplanma aşamasında ülkede sıkça değişim göstermiş sağlık sigorta politikaları ve bunlara bağlı olarak rutin testlere yönelik ödemelerin, antibiyotik geri ödemelerinin ve yatış ücretlerinin dalgalanmış olması gösterilebilir. Uzmanlık eğitiminin genel temposu içerisinde böyle bir ek analiz için araştırmacının motivasyon ve enerji eksikliği de bu ihmale katkıda bulunmuş olabilir.

Yine de, Prokalsitonin strip testi için her test kiti paketinden toplam 25 adet test kitinin çıktığı ve tek bir kit maliyetinin Eylül 2007 itibarı ile yaklaşık 25 Yeni Türk Lirası olduğu belirtilmelidir.

Ranson skorlarının 48. saat değerlerinin ve APACHE-II ve Prokalsitonin ölçüm ve skorlama tekrarlarının da incelemeye dahil edildiği, daha büyük hasta popülasyonlu bir çalışmanın tasarlanması ve tamamlanması bu konuda soru işaretlerini gidermeye yardımcı olacaktır. Elinizdeki araştırma en azından bu eksiklikleriyle söz konusu karanlık noktalar için aydınlatıcı olamamıştır.

Her şeye rağmen, Prokalsitonin strip testin akut pankreatit olgularında, başvuru anında karşılaştırıldığı skorlamalara göre prediktif değerinin, özgünlüğünün ve duyarlılığının prognostik / prediktif bir test için tercih edilebilir bir düzeyde olduğu bu araştırmadan çıkan en önemli sonuçtur.

Böyle bir veri, organ yetmezliği ile seyredebilecek ağır formların erken dönemde tespit edilerek daha uygun ve zamanında tedavi almasına katkıda bulunabilir.

6.SONUÇLAR

Hafif pankreatit olgularında Ranson skorlaması için median değer 1 olarak hesaplanmıştır. Bu değerin standart sapması 0, 884 olarak ölçülmüştür.

Aynı grupta APACHE-II skoru için median değer 8 olarak hesaplandı. Bu skorun standart sapması 1,895 olarak kaydedilmiştir.

Prokalsitonin ölçümlerinin hafif pankreatitli olgularda median değeri 0 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma 0,666 olarak belirlenmiştir.

Ranson skorlaması için ağır pankreatit olgularındaki median değer 2,50 olarak kaydedilmiştir. Bu alt gruptaki standart sapma 1, 354'tür.

APACHE-II skorları için ağır pankreatit olgularında median değer 10 olarak belirlenmiştir. Standart sapma bu alt grupta 5,038 olarak kaydedilmiştir.

Ağır pankreatit olguları için Prokalsitonin strip test skorlarının median değeri 2,50'dir. Standart sapma 0,699 olarak hesaplanmıştır.

Mann-Whitney Testi ile analiz yapıldığında tüm skorlama sistemleri için hafif ve ağır pankreatit olguları arasında ölçüm değerlerinin medianları arasında fark vardır ve bu fark istatistiki açıdan anlamlıdır ($p<0,05$).

Her bir skorlama için ROC eğrileri oluşturulmuş ve en yüksek özgünlük ve en yüksek duyarlılık değerlerinin ölçüldüğü eşik skorlar ayrı ayrı belirlenmiştir.

Buna göre, Ranson skorlaması için eşik değer 1,5 puan olarak belirlenmiştir (bu skorlar tam sayı olarak kaydedilmekte!). Söz konusu eşik değerde Ranson skorlamasının pankreatit şiddetinin belirlenmesinde özgünlüğü 0,79 olarak hesaplanmıştır. Aynı eşik değerde Ranson skorlamasının duyarlılığı 0,70 olarak belirlenmiştir.

APACHE-II skorlaması için ROC eğrisi yapıldığında eşik değer 9,5 olarak belirlenmiştir (bu skorlar tam sayı olarak kaydedilmekte!). Bu eşik değerde APACHE-II skorlamasının özgünlüğü 0,83 iken duyarlılığı yine 0,70 olarak hesaplanmıştır.

Prokalsitonin ölçümleri için de ROC eğrisi ile 1,5 puanlık bir eşik değer saptanmıştır (bu skorlar tam sayı olarak kaydedilmekte!). Bu eşikte iken Prokalsitonin strip testin pankreatit şiddetinin belirlenmesindeki özgünlüğü 0,90 olarak kaydedilmiştir. Duyarlılık yine aynı eşik değer için 0,90 olarak belirlenmiştir.

Literatürde daha önceden kullanılmış olan değerler dikkate alınarak Ranson skorlaması için 3, APACHE-II skorlaması için 8 ve Prokalsitonin strip test için 1 puanlık kayıtlar eşik değer olarak alınmış ve akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde prediktivite analizi yapılmıştır.

Buna göre, Ranson skorlaması için başvuru anında pozitif prediktif değer %71 iken negatif prediktif değer %84 olarak belirlenmiştir. APACHE-II için başvuru anında pozitif prediktif değer %36 iken negatif prediktif değer %100'dür. Prokalsitonin için pozitif prediktif değer %50 iken negatif prediktif değer %100 olarak hesaplanmıştır.

Eğer Prokalsitonin strip test için eşik değer 2 alınırsa (ROC eğrisinin bu araştırma popülasyonunda hesapladığı biçimiyle) Pozitif Prediktif Değer %75'e yükselmektedir. Negatif Prediktif Değer ise %96'ya gerilemektedir.

Prokalsitonin strip testin akut pankreatit olgularında, başvuru anında karşılaştırıldığı skorlamalara göre prediktif değerinin, özgünlüğünün ve duyarlılığının prognostik / prediktif bir test için tercih edilebilir bir düzeyde olduğu bu araştırmadan çıkan en önemli sonuçtur.

Böyle bir veri, organ yetmezliği ile seyredebilecek ağır formların erken dönemde tespit edilerek daha uygun ve zamanında tedavi almasına katkıda bulunabilir.

ÖZET

Akut Pankreatit Olgularında Şiddetin Belirlenmesinde Prokalsitonin Strip Test ile Ranson ve APACHE-II Skorlarının Karşılaştırması

Amaç: Bu araştırmada son yıllarda şiddetli sepsis olgularının başvuru anında öngörülmesinde ve tedavi planlarının modifikasyonunda etkin olduğu gösterilmiş bulunan Prokalsitonin parametresinin kolay uygulanabilir bir semikantitatif test yardımıyla ölçümü ve bu ölçüm sonuçlarının, klasik skorlama sistemleriyle karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Bu araştırma Haziran 2004 – Eylül 2007 döneminde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı servisine karın ağrısı nedeniyle başvuran ve Genel Cerrahi Kliniği'ne konsülte edildikten sonra akut pankreatit tanısı ile hospitalize edilen toplam 41 hasta üzerinde yürütülmüştür. Bütün hastaların Prokalsitonin strip test, Ranson ve APACHE-II skorları kaydedilmiş ve ağır pankreatit olgularının gelişiminde prediktiviteleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular ve Sonuçlar: Ranson skorlaması için başvuru anında pozitif prediktif değer %71 iken negatif prediktif değer %84 olarak belirlenmiştir. APACHE-II için başvuru anında pozitif prediktif değer %36 iken negatif prediktif değer %100'dür. Prokalsitonin için pozitif prediktif değer %50 iken negatif prediktif değer %100 olarak hesaplanmıştır. Eğer Prokalsitonin strip test için eşik değer 2 alınırsa (ROC eğrisinin bu araştırma popülasyonunda hesapladığı biçimiyle) Pozitif Prediktif Değer %75'e yükselmektedir. Negatif Prediktif Değer ise %96'ya gerilemektedir. Prokalsitonin strip testin akut pankreatit olgularında, başvuru anında karşılaştırıldığı skorlamalara göre prediktif değerinin, özgünlüğünün ve duyarlılığının prognostik / prediktif bir test için tercih edilebilir bir düzeyde olduğu bu araştırmadan çıkan en önemli sonuçtur. Böyle bir veri, organ yetmezliği ile seyredebilecek ağır formların erken dönemde tespit edilerek daha uygun ve zamanında tedavi almasına katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Prokalsitonin strip test, Ranson, APACHE-II, Akut Pankreatit, Prediktif Değer

SUMMARY

The Comparison of Procalcitonin Strip Test with Ranson and APACHE-II Scores in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis

Objective: The objective of this study was to measure Procalcitonin, a biochemical marker which has been proven to be effective in predicting the severe sepsis cases and modifying the treatment plans at the time of admission, with the help of an easy-to-use semiquantitative test and compare the results with those of the classical scoring systems.

Patients and Method: This investigation was carried out between June 2004 and September 2007, on 41 patients with abdominal pain, diagnosed and hospitalized as acute pancreatitis by General Surgery Clinic in Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi. The procalcitonin strip test, Ranson and APACHE-II scores of all the patients were recorded at the time of diagnosis and the predictivity values were compared thereafter.

Results and Conclusions: The PPV was found to be 71% for Ranson while NPV was %84. PPV and NPV were calculated to be 36% and 100%, respectively for APACHE-II. Same values were 50% and 100% for Procalcitonin strip test. When the cut-off score was taken as 2 (as the ROC curve indicated) the positive predictive value of Procalcitonin strip test rised up to 75% and the negative predictive value declined to 96%. The most important finding of this study is that (when the scores of Procalcitonin strip test were compared to the other scoring systems at the time of admission for acute pancreatitis) its predictive values, sensitivity and specifity are preferrable for a prognostic / predictive test. Such a finding may help us identify the severe forms of this disease (which may show progression towards organ failure) at an early stage and practice an appropriate and prompt treatment in these cases.

Key Words: Procalcitonin strip test, Ranson, APACHE-II, Acute Pancreatitis, Predictive Value

KAYNAKLAR

1. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U. APACHE II, APACHE III, SOFA scoring systems, platelet counts and mortality in septic and non-septic patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2005 Jan;11(1):29-34.

2. Eastcott HH. Sir Zachary Cope. Ann R Coll Surg Engl. 1975 May;56(5):276-7.

3. Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol.* 1994 Aug;89(8 Suppl):S78-85.

4. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management.*World J Gastroenterol.* 2007 Oct 14;13(38):5043-51.

5. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review.*Pancreas*. 2006 Nov;33(4):323-30.

6. Dugernier T, Dewaele J, Laterre PF. Current surgical management of acute pancreatitis. *Acta Chir Belg*. 2006 Mar-Apr;106(2):165-71.

7. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis, 1993-2003. *BMC Emerg Med*. 2007 Jan 22;7:1.

8. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 2006 Nov;33(4):336-44.

9. Mennecier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Harnois F, Moulin O, Thiolet C, Nizou C, Farret O. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Aug-Sep;31(8-9 Pt 1):664-7.

10. Lerch MM, Weidenbach H, Hernandez CA, Preclik G, Adler G. Pancreatic outflow obstruction as the critical event for human gall stone induced pancreatitis. *Gut*. 1994 Oct;35(10):1501-3.

11. Chetty U, Gilmour HM, Taylor TV. Experimental acute pancreatitis in the rat--a new model. *Gut*. 1980 Feb;21(2):115-7.

12. Harvey MH, Cates MC, Reber HA. Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am J Surg*. 1988 Jan;155(1):49-56.

13. Goff JS. The human sphincter of Oddi. Physiology and pathophysiology. *Arch Intern Med*. 1988 Dec;148(12):2673-7.

14. Matej R, Housa D, Olejár T. Acute pancreatitis: proteinase-activated receptor-2 as Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Physiol Res*. 2006;55(5):467-74.

15. Ohshio G, Saluja AK, Leli U, Sengupta A, Steer ML. Esterase inhibitors prevent lysosomal enzyme redistribution in two noninvasive models of experimental pancreatitis. *Gastroenterology*. 1989 Mar;96(3):853-9.

16. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Kondo T. Clinical evidence of pathogenesis in chronic pancreatitis.*J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(6):669-74.

17. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 14;12(46):7421-7.

18. Wilson JS, Korsten MA, Pirola RC. Alcohol-induced pancreatic injury (Part I). Unexplained features and ductular theories of pathogenesis. *Int J Pancreatol*. 1989 Mar;4(2):109-25.

19. Tanasijtchouk T, Vaisbein E, Lachter J, Nassar F. Carcinoma of Papilla Vateri presenting as recurrent acute pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004 Jul-Sep;67(3):309-10.

20. Gullo L, Cavicchi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D'Addato M. Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1033-8.

21. Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm*. 1993 Jun;12(6):440-8.

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

23. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996 Nov;13(4):356-71.

24. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jan;36(1):54-62.

25. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 Jan;9(1):1-4.

26. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995 Jan;5(1):145-70.

27. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1998 Jan;8(1):87-114.

28. Tarnasky PR, Linder JD. Endoscopic management of acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007 Apr;17(2):307-22, vi.

29. Rau BM. Predicting severity of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Apr;9(2):107-15.

30. Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, Qiu-Feng H, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M,Matsuno S. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Apr;30(3):248-53.

31. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007 May 15;75(10):1513-20.

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

33. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem*. 1993 May;39(5):746-56.

34. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 1989 Jan;27(1):19-37.

35. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993 May;128(5):586-90.

36. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1974 May;179(5):557-66.

37. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. 1982 Sep;77(9):633-8.

38. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591-7.

39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.

40. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology*. 1993 Dec;40(6):522-30.

41. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kemppainen E, Carter R, McKayC. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2004 Aug;91(8):1027-33.

42. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.

43. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001 Sep;38(Pt 5):483-93.

44. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5578-84.

45. Meisner M., Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects, ISBN: 3-13-105503-0, Thieme Stuttgart, New York 2000.

46. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998 Aug;24(8):888-9.

47. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Oct;38(10):989-95.

48. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in criticallyill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):396-402.

49. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jul 1;174(1):84-93.

50. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):864-74.

51. Kocabaş E, Sarikçioğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*. 2007 Jan-Mar;49(1):7-20.

52. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997 Aug;35(8):597-601.

53. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A.Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA.*Clin Lab*. 2002;48(5-6):263-70.

54. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ*. 1994 Jul 9;309(6947):102.

55. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001 Feb;88(2):222-7.

56. Bülbüller N, Doğru O, Ayten R, Akbulut H, Ilhan YS, Cetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2006 Apr;12(2):115-20.

57. Novotny J, Pecen L, Petruzelka L, Svobodnik A, Dusek L, Danes J, Skovajsova M. Breast cancer risk assessment in the Czech female population--an adjustment of the original Gail model. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jan;95(1):29-35.

58. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The value of measuring severity of disease in clinical research on acutely ill patients. *J Chronic Dis*. 1984;37(6):455-63.

59. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg*. 1985 Dec;202(6):685-93.

60. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, Cambaroudis A, Panesar S, Kinross J, Tekkis P, Darzi A. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg*. 2006 Sep;30(9):1713-21.