

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**ALTMİŞ BEŞ YAŞ ÜSTÜ VE ALTINDAKİ HASTALARDA AKUT
BİLİYER PANKREATİTİN KLİNİK SEYİR VE
PROGNOZUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. REMZİ DOĞRU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
UZ. DR. SEZGİN VATANSEVER

İZMİR – 2015

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik mesleğinin prensiplerini öğrenme ve geliőtirmemde katkıları olan değerli hocalarım; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları eğitim sorumlusu Prof. Dr. Servet Akar, idari sorumlu Uz. Dr. Mehmet Sonbahar, eğitim görevlisi Doç. Dr. Dilek Ersil Soysal, Doç. Dr. Yüksel Küçükzeybek, Doç. Dr. Barış Önder Pamuk, Doç. Dr. H. Sinan Akay, Doç. Dr. Belkıs Ünsal ve Doç. Dr. K. Bahriye Payzın'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım İç Hastalıkları Kliniğı asistan hekim arkadaşlarıma,

Uzmanlık tezimin hazırlanma aşamasında stresli ve zor zamanlarımda bana yol gösteren, sabrını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Uz. Dr. Sezgin Vatansever'e,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, her durumda maddi manevi desteğini sunan sevgili anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Remzi Doğru

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Pankreasın Anatomisi	2
2.2 Pankreasın Fizyolojisi	5
2.2.1 Pankreasın Ekzokrin Fonksiyonu.....	5
2.2.2 Pankreasın Endokrin Fonksiyonu	8
2.3 Akut Pankreatit.....	11
2.3.1 Tanım ve İnsidans	11
2.3.2 Etyoloji.....	11
2.3.3 Patofizyoloji	15
2.3.4 Patoloji	18
2.3.4.1 Akut Ödematöz Pankreatit	19
2.3.4.2 Akut Nekrotizan Pankreatit.....	20
2.3.5 Tanı	20
2.3.6 Sınıflama	25
2.3.7. Prognoz	26
2.3.8 Komplikasyonlar	30
2.3.9 Tedavi.....	30

3 MATERYAL ve METOD.....	34
3.1 İstatistiki Yöntem.....	35
4. SONUÇLAR	35
5. TARTIŞMA	39
6. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

AP: akut Pankreatit

TNF: Tümör Nekroz Faktör

AST: Asetat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MR-CP: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

ARDS: akut respiratuar distres sendromu

SIRS: systemic inflamatuary response syndrome

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pankreasın damarsal anatomisi

Şekil 2: Pankreatik kanallar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Balthazar skalası

Tablo 2: Akut pankreatit sınıflamaları

Tablo 3: Ranson Kriterleri

Tablo 4: Modifiye Glasgow skoru

Tablo 5: APACHE-2 kriterleri

Tablo 6: 65 yaş altı ve 65 yaşüstü grupta laboratuar ve görüntüleme bulguları

Tablo 7: Balthazar ve Glasgow skoru

Tablo 8: 65 yaş altında ve 65 üstündeki hastalarda 28. gün,90. gün ve 180. gün total mortalite oranları (khi kare testi)

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: 65 yaş altında ve 65 yaş üstündeki hastalar arasında total mortalite grafiği

Grafik 2: 65 yaş üstü hastalar ile normal popülasyon arasındaki yaş ile uyumlu toplam mortalite grafiği

Grafik 3: 65 yaş üstü hastalarla normal popülasyon arasında, yaş ile uyumlu, akut pankreatit atağından 6 ay sonraki toplam mortalite grafiği

Grafik 4: 65 yaş altı hastalar ile normal popülasyon arasındaki yaş ile uyumlu toplam mortalite grafiği

ÖZET

Akut pankreatit, oldukça hafif formdan hayatı tehdit eden multi organ yetmezliklerine kadar giden ve değişken bir klinik tablo içerir. Çalışmamızda, akut biliyer pankreatitli hastalarda, 65 yaş üstündeki hastaların 65 yaşın altındaki hastalara göre başvurudaki klinik bulugular, yakın ve uzun dönemli mortalite ve bunlara etki eden faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

Çalışmaya Nisan 2006 - Ekim 2013 yılları arasında başvuran 536 kadın ve 316 erkek, toplam 852 hasta alındı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran ve yatarak tedavi görmüş olan hastaların tamamı elektronik kayıt sisteminden alındı ve retrospektif olarak değerlendirildi

Akut biliyer pankreatiti olan hastalara BT kullanılarak yapılan skorlamada 65 yaş altı ve üstü grup arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda kullanılan inflamasyon parametreleri olan WBC ve CRP yükselmesi, albümin düşmesi geriatric hastalarda anlamlı düzeyde farklı saptandı. Laboratuvar parametrelerini içeren Glasgow skorlaması yaş faktöründen dolayı geriatric hastalarda anlamlı saptandı. Ayrıca yaş faktörü kullanılmaksızın yapılan değerlendirmede de anlamlı fark mevcuttu ($p<0,0001$).

Bizim çalışmamıza göre mortaliteyi tahmin etmede görüntüleme ve biyokimyasal paramtereleri yeterli olmamaktadır ancak 65 yaş üstü hastalarda komorbiditelerin fazla olmasından dolayı anlamlı fark görülmesi beklenir.

ABSTRACT

Acute pancreatitis has a very changing clinical table. In some cases its affects can be very simple but in some cases it can threaten lives of patients by causing multi organ deficiency. The aim of our study is to compare the patients who are over 65 and have acute billiary pancreatitis, with the patients who are under 65 yeras old. The comparison is made in terms of clinical diagnosis that is done in application, near and long term death rates and the factors which cause that situation.

The study was conducted by using the inflammation 852 patients (536 female and 316 male) who had treatment between April 2006-October 2013. All the information about the patients was taken from the database of İzmir Katip Çelebi University-İ.A.E.H Gastroenterology department and was analysed retrospectively.

The patients with acute billiary pancreatitis were rated by using CT and there did not detected any difference between the patients over the age of 65 and under the age of 65. İnflamation parameters such as increase in WBC, CRP and decrease in albumine were meaningfully different in geriatric patients. Glasgow score that contains labaratory parameters were detected to be meaningfull in geriatric patients because of age factor and it was also detected to be meaningfull without considering the age factor. ($p < 0,0001$)

To guess the mortallity, scanning and biochemical parameters do not give enough information, but in patients over the age of 65 that have much more comorbidity it can be anticipated to meaningfull difference.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit; enzim aktivasyonu, interstisyel sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesi sonucu (otodigesyon) gelişen, sık görülen ve bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösteren bir hastalıktır. Akut pankreatit, oldukça hafif formdan hayatı tehdit eden multi organ yetmezliklerine kadar giden ve değişken bir tablo içerir. Lokal veya sistemik komplikasyonlara yol açarak sepsis ve/veya şok sonucu mortaliteye neden olabilir.¹

Akut biliyer pankreatit ise safra taşının neden olduğu çoğunlukla da safra taşının koloedokta görülmediği, pankreasın akut gelişen en sık inflamasyonudur.¹ Yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, ek tedaviler ve komorbid hastalıklarla ortaya çıkış şekli, sıklığı ve prognozunu değiştirebilmektedir.^{2,3}

Çalışmamızda, akut biliyer pankreatitli hastalarda, 65 yaş üstündeki hastaların 65 yaş altındaki hastalara göre başvuru klinik bulgular, yakın ve uzun dönemli mortalite ve bunlara etki eden faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreasın Anatomisi

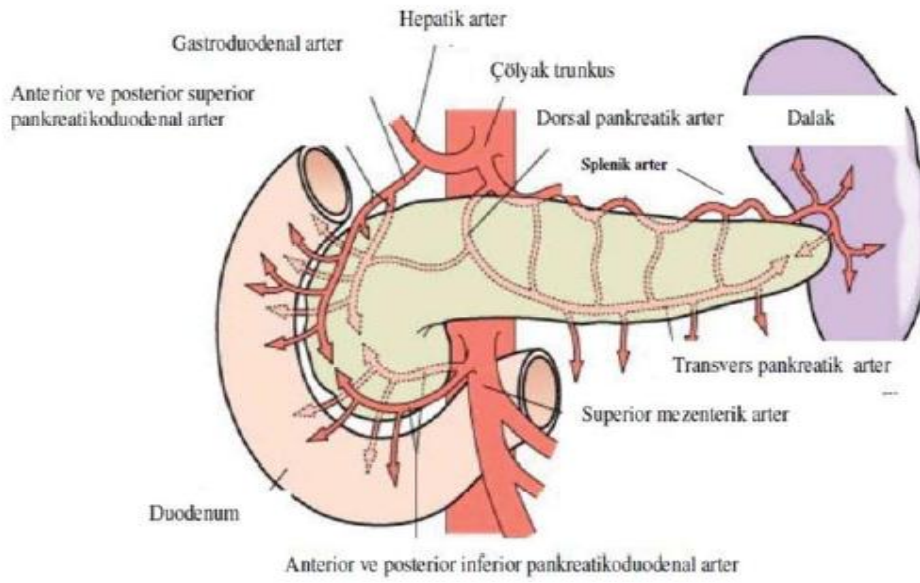
Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr ağırlığında, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers şekilde uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir. Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde, kuyruk ve uncinat proces olarak 5 bölümde incelenir.⁴

Baş; duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları ve vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda uncinat proces; portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte uncinat proces, superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Uncinat proces, her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.⁴

Boyun; pankreasın görece daralmış kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, alta vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven bulunur. Genişliği ortalama 2 cm'dir.⁴

Gövde; pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenum dördüncü kısmı, trietz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çölyak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift periton tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diaframın sol krusu, sol adrenal, perirenal faysa, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.⁴

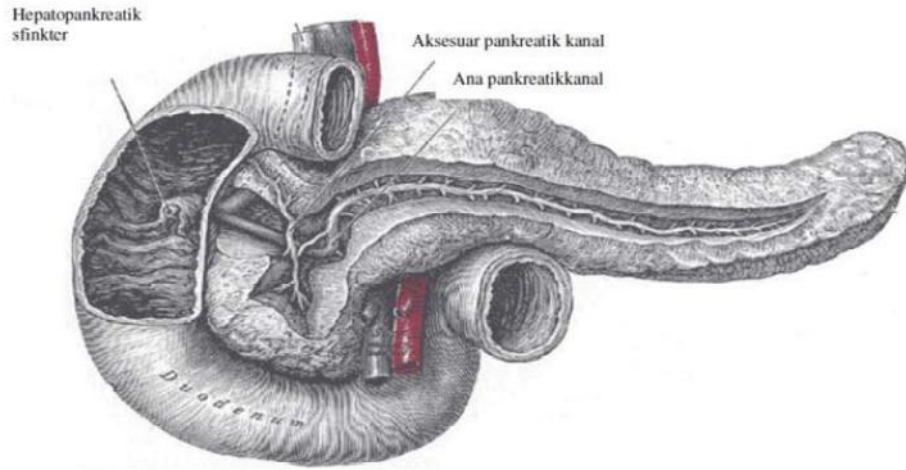
Kuyruk; splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır⁴. Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatic arter, superior mezenterik arter ve splenic arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter superior mezenterik arterin dalıdır. Splenic arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyrederek. Üst pankreatikoduodenal venler vena portaya, alt pankreatikoduodenal venler superior mezenterik vene dökülür.^{4,5}



Şekil-1 Pankreasın damarsal anatomisi

Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da juksta-aortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya ductus torasicus'a açılabilir.⁵

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda, 3-3,5 cm çaptadır ve 15-20 kanalcık buraya açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. %30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır. Wirsung küçüktür veya yoktur.⁵



Şekil-2 Pankreatik Kanallar

Pankreas splanik sinirlerle sempatik ve vagus yoluyla (posterior vagus gövdesinden çölyak dal) parasempatik innervasyona sahiptir. Splanik sinirler aynı zamanda çölyak plexus ve ganglionlardan geçen visseral afferent ağı liflerini taşırlar. Vagusun afferent liflerinin pankreatik ağrıda tutlup tutulmadığı bilinmemektedir.^{4,5}

2.2 Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas endokrin ve ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Endokrin fonksiyon yaşamın sürdürebilmesi için mutlak gereklidir. Ekzokrin fonksiyon ise, barsak

lūmenine sindirimi bŷyŷk ōlçŷde kolaylařtıran sodyum bikarbonat ve sindirim enzimlerinin salgılanmasından sorumludur.⁶

2.2.1 Pankreasın Ekzokrin Fonksiyonu

İnsan pankreasında gŷnde 1500-2500 ml berrak, kokusuz, hŷcre dışı sıvı ile izotonik ve alkali eksokrin salgı yapılır. Salgının hızı yemekler arasında 0,2-0,3 ml/dk olup, sekretin stimulasyonu ve normal bir yemeği takiben 3,5 ml/dk'ya çıkmaktadır. Bu salgıdaki temel katyonlar sodyum ve potasyum olup, konsantrasyonları plazmadakine benzerdir. Başlıca anyonlar klor ve bikarbonat olup bu iki anyonun toplamı sabittir (150 mEq/L). Akım hızı arttıka bikarbonat konsantrasyonu artar. Buna karşın klor konsantrasyonu azalır. Bikarbonat konsantrasyonu sekretin ile stimulasyonu takiben 145 mEq/L'ye kadar çıkabilmektedir.^{6,14}

Ekzokrin pankreas salgısı bazal şartlarda 0,3 mg/ml protein içermektedir. Bu miktar kolesistokinin ve sekretin ile stimŷlasyon sonrası 7 mg/ml'ye çıkar. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur. Bu enzimler arasında 2 amilaz, 3 tripsinojen, 4 prokarboksipeptidaz, 1 kimotripsinojen, 2 elastaz, 1 profosforilaz, 1 pankreatik esteraaz, 2 kolipaz bulunmaktadır. Bunların dışında, fonksiyonlarının ne olduğu bilinmeyen 4 glikoprotein, tripsin inhibitŷrŷ, alkalin fosfataz, lizozomal enzimler, DNA'az RNA'az ve immunglobulinler de az miktarda gŷsterilmiřtir. Pankreas salgısında sadece lipaz ve amilaz aktif şekilde bulunur. Proteolitik enzimlerin tamamı ve kolipaz inaktif proenzimler halinde salınmaktadır.⁶ Bu inaktif enzimlerin aktivasyonu duodenum mukozasından salınan entorokinaz enziminin tripsinojen den tripsin oluşturması ve tripsinin sırası ile diğer proenzimleri aktive etmesi ile olmaktadır.^{6,14}

Pankreasın ekzokrin salgı yapan temel ŷnitesini, Yunanca'da ŷzŷm salkımı anlamına gelen asinŷsler oluşturmaktadır. Bir asinŷs temel olarak protein sentezleyip salan asiner hŷcreler ve; su ve elektrolit sekresyonunda rol alan duktal hŷcrelerden oluşmaktadır. Asiner hŷcreler yŷksek oranda protein sentezleme yeteneğinde olup bu hŷcrelerin ŷzerinde, vazoaktif intestinal peptid, sekretin, kolesistokinin ve asetil

koline ait reseptörler gösterilmiştir. Protein sentezi diğer hücrelerdekine benzer şekilde olup hücre seviyesinde protein sentezini başlatan ikincil haberci moleküller sekretin ve vazoaaktif peptid için cAMP; kolesistokinin ve asetilkolin için cGMP olarak belirlenmiştir. Bikarbonat salgı fizyolojisi ise yeterince anlaşılammış olup bu konuda birbiri ile çelişen yönleri olan değişik teorile vardır. Bugün en çok desteklenen görüşe göre esas olarak salınan bikarbonat duktuslarda klor ile değişime uğramaktadır. Akım hızı arttığında, değişim için gereken süre azaldığından bikarbonat konsantrasyonu yüksek olan salgı oluşmaktadır. (Exchange Diffusion Theory).¹⁴

Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde, diğer vücut sistemlerinde olduğu gibi hormonal ve sinirsel olmak üzere iki mekanizma söz konusudur. Ancak her iki sistem arasındaki yakın etkileşimden dolayı bu ayırım mutlak olmaktan uzaktır. Hormonal kontrolün temel elemanları sekretin ve kolesistokinindir. Sekretin duodenumun asidifikasyonu sonucu ince barsaktaki yüzey epitelyum hücrelerinden salgılanmaktadır. 27 aminoasitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. İkinci temel eleman olan koleistokinin 33 aminoasitli bir polipeptid olup ince barsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karışması sonucu salınmaktadır. Enzimden zengin pankreas salgısına yol açmakta, bikarbonat salınımını ise zayıfça uyarmaktadır. Bu iki temel hormon dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkili iseler de, bu etkileri oldukça azdır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde ikinci ana mekanizma sinirsel kontrol olup vagusun uyarılması sonucu asetik kolinin asiner hücrelere doğrudan etkisi veya dolaylı olarak ta mideden asit salınımı ile etkisini gösterir. Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.¹⁴

2.2.1.1 Panreasın Ekzokrin Sekresyonunun Fazları

Açlık sekresyonu; pankreasın bazal salgısı çok düşük olup bu durumda maksimal bikarbonat ve enzim salgıları sırası ile %52 ve %15 seviyesindedir. Bazal durumda salgı için uyarı, midenin açlık kontraksiyonları sırasında asit salgısı artışına

sekonder sekretin salınımının yol açtığı volüm ve bikarbonat salınımıdır. Yemeğe cevap; bu durumda ekzokrin pankreas salgısı stimulusun olduğu yere göre sefalik, gastrik ve intestinal fazlara ayrılabilir:

A-Sefalik Faz: Pankreas salgısı, yemek yenirken uyarılan şartlı ve şartsız reflekslerle başlar. Yiyeceğin tat, görünüm, beraberindeki sesler ve kokular hep birlikte refleks olarak vagus sinirlerindeki afferent lifleri uyarır. Böylece yalancı beslenme (sham feeding) ile enzim salgısı, maksimum sekresyonun % 90'ına, bikarbonat ise % 50'sine ulaşmaktadır. Bu kademenin başlıca amacı pankreas enzimlerini asinüs hücrelerinden toplayıcı kanallara atmaktır. Bikarbonat artışı ise mide asit salgısının sekretini uarması sonucu olur.^{6,14}

B-Gastrik Faz: Önemi tam anlaşılamamıştır. Gastrinin, zayıf bir pankreas salgısı uyarıcı olduğu gösterilmiştir (kolesistokininin 1/100'ü). Öte yandan yiyeceklerin mideye gelmesiyle artan antral distansiyonun gastrin salınımından bağımsız olarak pankreas salgısını stimüle ettiği öne sürülmekle beraber kanıtlar yeterince güçlü değildir. (anteropankreatik refleks)^{6,14}

C-İntestinal Faz: Pankreasın ekzokrin salınımında en önemli safhadır. Esas olarak kolesistokininin ve sekretin salınımına bağlıdır. Bu kademeye gelinceye kadar elektrolitler henüz salınmamaktadır. Vagus ve gastrin etkisiyle midede meydana gelen asit, kimüs ile birlikte duodenuma gelince sekretin ve kolesistokininin hormonları çok önemli rol oynarlar.^{6,14}

Parsiyel gastrektomiden sonra yenilen yemeğe karşı gelişen pankreas salgısı oldukça azalır. Duodenum ve proksimal jejunum mukozasının asit, peptonlar, yağ asitleri, aminoasitler ve olasılıkla su ile karşılaşması sonucu açığa çıkan sekretin, pankreastan su ve elektrolitlerin salgılanmasından birinci derece sorumludur. Duodenum içi ph: 5.0 'ten 3.0'e düştüğünde bikarbonat salgısının arttığı, bu ph değerlerinin altında ise pankreas özsuyunun salgılanma hızının da arttığı deneysel olarak gözlenmiştir.^{6,14}

Kolesistokininin duodenum ve jejunum mukozasından yiyeceklerin kimyasal etkileri ile açığa çıkar ve pankreas enzimlerinin salgılanmasında önemli rol

oynar. Kolesistokinin salgılatan en önemli etmenler, lümen içi yağ ve protein sindirim ürünleridir.^{6,14}

Endokrin pankreas fonksiyonu hayatın sürmesi için şart olmakla birlikte, total pankreatektomi sonrası enzim replasmanı olmaksızın hayatın sürmesi mümkündür. Enzim salgısı normalde % 1'in altına inse bile, diyetdeki yağların ve proteinlerin % 30-40 karadının emilimi mümkün olmaktadır. Ancak steatore, kilo ve kas kitlesinin kaybı nedeniyle hasta sağlığını büyük ölçüde kaybeder. Pankreasın rezerv kapasitesi oldukça yüksek olup steatorenin ortaya çıkması için bezin % 90'ın üzerinde tahrip olması gerekmektedir.^{1,6}

2.2.2. Pankreasın Endokrin Fonksiyonu

Endokrin pankreasın görevi insülin salgısı ile gıda maddelerini depolanmasının kolaylaştırılması, glukagon salınımı ile de açlık dönemlerinde depolanan bu gıdaların mobilizasyonunun sağlanması olarak özetlenebilir. İnsülin ve glukagon ile pankreatik polipeptidler ve somatostatin Langerhans adacık hücreleri tarafından üretilir.^{6,20}

İnsülin: ilk defa 1922 yılında Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilen insülin (MVV5734), 51 aminoasitli bir polipeptid olup, prekürsör proinsülin den pankreasın beta hücrelerinde yapılır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları üzerinde önemli etkileri vardır. İnsülinin plazma yarı ömrü 6 dk olup, 10-15 dk'da dolaşımdan temizlenir. Hedef dokulardaki reseptörlere bağlanan insülin dışındaki hormon karaciğere ve az oranda da böbrekte yıkılır. Hedef organlardaki etkilerini başlatmak için moleküler ağırlığı 300.000 olan membran reseptör proteinlerine bağlanır. Bu reseptörü aktive edip insülin etkilerini başlatır. Etkilerin bir kısmından cAMP sisteminin aktivasyonu sorumludur. Yüksek karbonhidratlı bir yemeği takiben, emilen glukoz hızla insülin salgılatır. İnsülin, öncelikle karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere vücuttaki hemen tüm dokularda glukozun hızla tutulması, depolanması ve kullanılmasına yol açar. İnsülinin en önemli etkilerinden biri yemekten sonra emilen glukozun çoğunu karaciğerde glikojen olarak depolattırmasıdır. Açlıkta ise, kan şekeri düşerken glikojen glukozu

yıkılır, kana salınır ve kan şekerinin çok düşmesine engel olur. İnsülinin karaciğerde glukoz tutulmasına ve depolanmasına yol açan etki mekanizması birkaç basamaktan oluşur. Bu basamaklar;

1-İnsülin, fosforilazı inhibe ederek glikojen yıkımını önler,

2-Glukokinaz enzim aktivitesini arttırarak glukoz fosforilasyonuna yol açıp, glukozun hücre dışına çıkmasını önler,

3-Fosfofruktokinaz ve glikojen sentaz gibi enzimler glukojen miktarını arttırır ve 100 gr'a kadar çıkartabilir.

Yemeklerden sonra düşen kan şekeri, pankreatik insülin salgısının azalmasına, bu da karaciğerde glukoz tutulumunun ve glikojen depolanmasının azalmasına yol açar. İnsülin düşmesi ve glukagon artışı fosforilaz enzimini uyararak glikojenin glukoz fosfata ayrılmasına neden olur. Glukoz fosfataz enzimi ise fosfat radikalinin glukozdan ayrılmasına ve dolayısıyla serbest glukozun kana geçmesini sağlar.⁶

İnsülinin karaciğerdeki diğer etkileri arasında, fazla karaciğer glukozunu daha sonra yağ deposunda depolanan yağ asitlerine dönüştürmesi ve glukoneogenezi inhibe etmesi sayılabilir. İnsülin çeşitli etkileri ile adipoz dokuda yağ depolanmasına yol açar. Dokularda protein depolanmasını arttırır ve protein yıkımını önler. İnsülin büyüme için, büyüme hormonu kadar gereklidir. Bu iki hormon büyümeyi sağlarken sinerjistik görev yaparlar.

Özetle ifade etmek gerekirse insülinin; karbonhidratların, yağların, proteinlerin, nükleik asitlerin anabolik reaksiyonlarını uyarmak ve glukoneogenezi, lipolizi, proteolizi, glukoneogenezi, ürogenezisi, ketogenezi azaltmak gibi önemli görevleri vardır diyebiliriz.⁶

Glukagon: Glukagon 29 aminoasitten oluşan 3485 moleküler ağırlıklı bir polipeptittir. Kan şekerinin düşmesiyle pankreasın Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salınan glukagonun insülinin tam tersi baz etkileri vardır. Derin hiperglisemik etkileri olup kilograma 1 miligram dozunda kan şekerini 20 mg7dl yükseltebilir. Glukagonun glukoz metabolizmasına başlıca iki etkisi, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarmasıdır. Bu etkiler sonucunda diğer organlara

glukoz sağlanır. Glukagonun en dramatik etkisi karaciğer glikojenini yıkarak kan şekerini yükseltmesidir (glikojenoliz). Bunu yaparken adenilat siklazı aktive eder. Bu enzim cAMP yapımına, dolayısı ile protein kinaz regülatör protein aktivasyonuna yol açar. Artan protein kinaz fosforilaz kinazı aktive ederek fosforilaz b'yi a'ya çevirir. Fosforilaz a, glukojenin glukoz-1 fosfata yıkımını sağlar. Defosforilasyon ile glukoz açığa çıkar.

Glukagon 4 saat boyunca infüze edilirse tüm karaciğer glikojenini tüketebilir. Glukagonun diğer etkilerinin hemen tümü, glukagon normal kan düzeylerinin üzerine çıkınca görülür. Bunlardan en önemlisi adipoz doku lipazı aktive ederek yağ asitlerinin dolaşımdaki miktarını arttırmasıdır. Ayrıca, karaciğerde trigliserit depolanmasını inhibe ederek karaciğerin kandan yağ asitlerini temizlemesini engeller. Glukagon yüksek konsantrasyonlarda, kalbin gücünü ve safra sekresyonunu arttırır, gastrik asit sekresyonunu engeller. Ancak bu etkiler muhtemelen vücudun normal fonksiyonu için önemsizdir. Kan şekerinin hipoglisemik düzeylere inmesi glukagon konsantrasyonunu birkaç misli arttırır, hiperglisemik ise azaltır. Yüksek konsantrasyonlarda aminoasitlerin, özellikle alanin ve arjinin glukagon salgılanmasını arttırır. Ağır egzersizin glukagon düzeyini 4-5 misli yükselttiği gösterilmiştir.⁶

Somatostatin: langerhans adacıklarının delta hücreleri 14 aminoasitli, dolaşımdaki yarı ömrü sadece 2 dakika olan somatostatin salınımını uyarır. Bunlar arasında kan şekeri, aminoasitler, yağ asitleri ve gastrointestinal hormonlar sayılabilir. Buna karşılık somatostatinin çeşitli inhibitör etkileri vardır. İnsülin sekresyonunu baskılaması, mide, duodenum ve safra kesesi motilitesini yavaşlatması, gastrointestinal kanaldan sekresyon ve absorpsiyonu azaltması bunlar arasındadır. Bütün bu etkilerin sonucunda barsaktan gıda emilimi uzar ve dokuların emilen gıdaları kullanmaları gecikerek, besin maddelerinin hızla tüketimi önlenir.⁶

Polipeptit: Langerhans adacıklarının polipeptit hücreleri dördüncü bir hormonu, pankreatik polipeptidi salgırlar. Bu 36 aminoasitli polipeptidin fizyolojik önemi kesin olmamakla birlikte, koleistokinin etkilerini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu hormonun klinik önemi pankreatik endokrin tümörlerin

tanısında ve tedaviye verdikleri cevabın izlenmesinde bir belirleyici olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır.⁶

2.3 Akut Pankreatit

2.3.1 Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit; enzim aktivasyonu, interstisyel sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesi sonucu (otodigesyon), sık görülen ve bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösteren bir hastalıktır. Akut pankreatit, oldukça hafif formdan hayatı tehdit eden multi organ yetmezliklerine kadar giden ve değişken bir tablo içerir. Lokal veya sistemik komplikasyonlara yol açarak sepsis ve/veya şok sonucu mortaliteye neden olabilir. Biliyer sepsis, pankreatik nekroz, psödokist, enfeksiyon ve sepsis gelişimi sonucunda mortalite oranları %50-80'lere kadar çıkabilmektedir.³

ABD'de her yıl %10-20'si ciddi olan ve 3000'den fazlası ölümlerle sonuçlanan, 300000 yeni vaka görülmektedir. Pankreatit her yıl 4000 yeni ölümden sorumludur ve yıllık maliyeti ABD'de 2 milyon dolardan fazladır.³

Hastalık her yaşta ve her ırkta görülebilir. Çocuklukta ve ergenlikte nadirdir. Safra yolları hastalığı olan orta yaş kadınlarda ve alkolün fazla tüketildiği bölgelerdeki erkeklerde sıklığı artar. Tropik bölgelerde ve besin yetersizliğinin endemik olduğu yerlerde de akut pankreatit sık görülmektedir.^{2,3}

2.3.2 Etiyoloji

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının %90'ından sorumludur. Tüm bu nedenler arasında kolelitiazis en sık nedendir. Akut pankreatite neden olan etiyolojik faktörler şu şekilde sıralanabilir:³

- 1- safra taşları
- 2- alkolizm
- 3- travma: abdominal künt veya delici travma, cerrahi girişim, ercep sonrası...

4- hiperparatiroidi-hiperkalsemi

5- hiperlipidemi

6- herediter pankreatit

7- enfeksiyonlar: viral (kabakulak, koksaki-b ...), parazitik (askaris, kolonorsis...), fungal, bakteriyel...

8- mekanik obstrüksiyon: tümör, pankreas divisum, duodenal obstrüksiyon...

9- ilaçlar: antibiyotikler (sülfonamidler, tetrasiklin), kalsiyum, kardiyovasküler ilaçlar (klonidin, kinidin, warfarin), diüretikler (furosemid, tiazid grubu, etakrinik asit, diazoksit), steroidler, azathiopurin, simetidin, metildopa, valproik asit...

10- gebelik

11- akrep toksini

12- vasküler nedenler 8vaskülit, ateroembolizm...

13- idiyopatik

Safra taşları: safra taşı olan hastaların sadece 53-77'sinde akut pankreatit gelişirken, akut pankreatitli hastaların % 35'inde safra taşı saptanmaktadır. Tekrarlayan akut pankreatit riskini azaltmak için yapılan kolesistektomi veya safra yollarındaki taşların temizlenmesi de bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Safra taşına bağlı pankreatitte olayı tetikleyen faktörlerin; safra kanalının distal safra kanalından pankreas kanalına reflü yapması ve safra taşlarının pankreas kanallarını geçici olarak tıkayıp asiner hücrelere zarar vermesi olduğu düşünülmektedir. Safra kesesi içindeki taşların sayısının çok olması, koledokta taş bulunması, koledok ile wirsung kanalları arasındaki açının geniş olması ve müşterek kanalın ortalama 5 mm'den uzun olması akut pankreatit yönünden risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{1,8}

Alkol: tüm pankreatit vakalarının %40'ını ve kronik pankreatit vakalarının da %75'ini oluşturur. Alkolün nasıl akut pankreatite yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak pankreatitin, alkolün veya metabolitlerinden birinin direkt veya indirekt toksik etkisine bağlı oluşması olasıdır. Alkol alımı sonrası oddi sfinkterinin genişleyip pankreas kanalına reflüye neden olduğu, pankreas

kanallarının geçirgenliğinin değiştiği, pankreas enzimlerinin uygunsuz aktive olduğu gibi görüşler ileri sürülmektedir. Bazı vakalarda alkol alımını takiben akut olarak başlarken, bazı vakalarda ise sıklıkla pankreatik ekzokrin ve endokrin yetersizlik nedeniyle olan steatore ve diyabetin eşlik ettiği kronik karın yada sırt ağrısı şeklindedir. Ayrıca pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu arttırdığı ve nidus oluşumuna yol açarak daha sonra kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir. Bu durumda, inatçı kusmalar duodenal içeriğin pankreatik kanallara regürjitasyonuna sebep olabilir. Hasta içkiyi bırakırsa akut ataklar önlenabilir. Fakat kalıcı kanal tıkanıklığı ve fibrozis nedeniyle parankim yıkımı devam eder.⁷

Travma ya da geçirilmiş operasyonun akut pankreatite neden olduğu bilinmektedir. Künt karın travmalarından sonra pankreatit görülme sıklığı yaklaşık %1-3 oranındadır. Bu vakalarda mortaliteyi tayin eden faktör ise eş zamanlı diğer karın içi organ yaralanmalarıdır. Pankreasa çok yakın bazı amelyatlardan sonra akut pankreatit geliştiği bilinmektedir. Pankreas biyopsisi veya pankreatik rezeksiyon gibi beze doğrudan hasar ya da pankreatik kanalın obstrüksiyonu akut pankreatite yol açabilir. Ayrıca bazen endoskopik sfinktorotomi veya cerrahi sfinkteroplasti sonucu da görülebilir.^{2,8}

Hiperkalsemi: hiperparatiroidi ve diğer hastalıklarda görülen hiperkalsemi zaman zaman akut pankreatite yol açabilir. Zamanla duktal kalkuluslar ve kronik pankreatit ortaya çıkar. Pankreatik sıvıdaki amilaz atılımına, artmış kalsiyumun proteazların erken aktivasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir.^{9,10}

Hiperlipidemi: Kronik alkol kullanıcıları başta olmak üzere bazı hastalarda pankreatit atağı sırasında hiperlipidemi görülmektedir. Primer hiperlipidemili hastalarda da akut pankreatit, bu hastalığın direkt bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Hiperlipidemili vakalarda kanda amilaz tayini zor olabilir. Bu hastalarda üriner amilaz atılımı arttığından idrarda amilaz düzeyine bakmak gerekir. Akut karın ağrısı olan her hastada serum incelenmelidir. Süte benzeyen bir görünüm hemen her zaman akut pankreatite işarettir. Primer lipid anomalilerinde diyet kontrolü, ardı ardına gelen pankreatit ataklarını ve diğer komplikasyonları azaltır.¹¹

Ailevi pankreatit: Bu olgularda ataklar genellikle çocuklukta başlar. Değişik derecelerde non-x dominant bir genetik defekt söz konusudur. Çoğu hastada kronik

kalsifiye pankreatit gelişir ve pek çoğu ağrı nedeniyle operasyona ihtiyaç duyar. Ailevi pankreatitli hastalarda pankreas karsinomu daha sık görülür.^{1,3}

Pankreas divisum ve kanal obstrüksiyonu: en sık genç erişkin dönemde tekrarlayan pankreatit atakları ile birliktedir. Akut pankreatit ve pankreas divisumu olan hastalarda minör papilladaki obstrüksiyonu ortadan kaldırmaya yönelik tedavi etkili olabilir. Ancak kronik pankreatit yerleştikten sonra tedavi rezeksiyon veya drenaj olmalıdır.¹³

Östrojen kullanımı ile ilgili akut pankreatit, genellikle ilaca bağlı hipertrigliserideminin bir sonucudur.¹⁵ Kabakulak esnasında enfeksiyöz mononükleoz ve askariasis de pankreatite sebep olabilmektedir. Coxackie-B virüsü, hepatit virüsleri, salmonela grubu bakteriler, streptokoklar, sfiliz, bakteriyel gıda zehirlenmeleri, kronik böbrek hastalıkları ve üremi, damar hastalıkları (periarteritis nodosa, arterioskleroz, malign hipertansiyon), obstrüktif kolon divertikülleri, dissekan aort anevrizması, orak hücreli anemi, diabet koması, pankreas kanseri, SLE, karsinoid sendrom, mide kanseri, zehirli böcek ve akrep sokmaları, renal transplantasyon, karbonmonoksit zehirlenmesi, hipotermi ve elektrik şoku da etyolojide yer almaktadır. Metil alkol, çinko oksit, klorotiazid gibi toksik maddeler, pankreas hasarına yol açabilir. Ayrıca pankreatit patogenezinde otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ileri sürülmüştür.^{3,16}

İdiopatik pankreatit, olguların yaklaşık %15'ini içerir, bilier ve alkolik pankreatitlerden sonra 3. büyük grubu oluşturur. Bu olgularda pankreatite yol açabilecek herhangi bir etken saptanamaz.³

2.3.3. Patofizyoloji

Akut pankreatitin patogenezi hala tam olarak aydınlatılmamıştır. İlk aşamada tetikleyici bir faktör mevcuttur. Bu da genellikle pankreas dışı bir nedendir. Klinik olarak bunlardan en önemlisi alkol alımı veya safra yollarından taşın geçmesidir. Pankreatitteki etyolojik faktörler tripsinojenin tripsine aktivasyonuna ve trpsinin etkisiyle fosfolipaz A₂, elastaz, lipaz gibi diğer zimojenlerin aktive olmasına yol açmaktadır. Son yıllarda tripsin ve protein parçalayıcı diğer enzimlerin pankreas

asiner hücresi içinde lizozomal enzimler tarafından aktive edildiği yönünde bulgular mevcuttur.^{7,19}

Pankreas asine hücrelerinin major fonksiyonu inaktif halde bulunan sindirim enzim prekürsörlerinin (tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz, prokarboksipeptidaz A ve B, profosfolipaz A₂) sentezi ve duodenuma sekresyonudur. Asiner hücre uyarılmasını takiben depolanmış halde bulunan granüller, ekzositoz yoluyla asiner hücre lümenine boşaltılır ve buradan pankreas duktal sistem üzerinden duodenuma geçirilir. Burada enterokinaz ile tripsinojen tripsine katalize olur. Tripsin tüm proenzimlerin hızlı aktivasyonundan sorumlu anahtar rol oynayan bir enzimdir.^{18,22}

Aktive olmuş enzimler, safra asitlerinin deterjan etkisiyle birlikte hücre membranlarını, kan damarlarının elastik liflerini sindirmekte, vasküler harabiyetle beraber interstisyel ödem, kanama ve pankreas ile çevre dokularda yağ nekrozu gelişmektedir. Tripsinin etkinleştirdiği kallikrein-kinin sisteminin ürünleri, vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olarak ödem ve inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Tripsinin aktive ettiği protein parçalayıcı bir enzim olan fosfolipaz A, parankim ve vasküler yapılarda yıkıma neden oldukları gibi, dolaşıma karışarak sistemik etkilere de sebep olurlar.^{17,26}

Lipaz, safraasitlerinin varlığında yağ nekrozuna yol açarak pankreasın kendi kendini sindirmesine yol açar. Akut pankreatitte ayrıca, pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman sistemi de aktive olur.^{17,18}

Hücre hasarı oluşumunda en kritik ve en erken gerçekleşen olay, tripsinojenin asiner hücre içinde bulunan lizozomal hidrolaz katepsin B yardımıyla aktive olmasıdır.¹⁸

Sonuçta aktive olmuş proteazlar pankreas interstisyumuna sızar. Pankreas interstisyumuna, retroperitona, peritoneal kaviteye ve sirkülasyona sızan enzimler oto sindirim sonucunda nekrotizan hasar oluştururlar.¹⁸

Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler; İL-1 ve TNF-alfa'dır, ayrıca İL-2, İL-6, İL-10, NO ve serbest radikaller akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar. İL-1 ve TNF-alfa infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkan sitokinlerdir. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi

pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurler. Bu lökosit ürünleri, damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvarı geçirgenliğini arttıırırlar. Bunun sonucu olarak ta ödem ve trombüs oluşumuna yol açarlar. Bu da pankreas mikrosirkülasyonunu bozar.^{17,26}

Lokalize inflamasyon vücutta oluşan ilk fizyolojik koruyucu cevaptır ve genellikle hasarın olduğu alanda sınırlı kalmaktadır. Lokal kontrolün kaybolması, inflamatuvar hücrelerin aşırı kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durum, klinik olarak Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS) olarak saptanır. SIRS'ta sık komplikasyon olarak ta akut akciğer hasarı, şok, renal yetmezlik ve multi organ disfonksiyonu gelişmektedir. Lokalize pankreas nekrozu ve inflamasyonun, nasıl multi organ disfonksiyonu ile seyreden SIRS'a ilerdiği hala tam olarak açıklanamamıştır.¹⁷

Proinflamatuvar sitokinler açısından SIRS 3 kategoride izlenebilir:

Evre 1: Enflamasyon alanında, hasara veya enfeksiyona sekonder sitokinler üretimi

Evre 2: dolaşıma, koruyucu amaçlı az miktarda sitokin salınımı

Evre 3: sitokinlerin koruyuculuktan ziyade yıkıcı role dönüşmesi ve yoğun sistemik reaksiyon sonucunda hemostazda başarısızlık olması.¹⁷

Proinflamatuvar ajanlar nötrofil ve makrofajları etkileyerek daha fazla TNF-alfa, İL-1, NO, PAF gibi sitokinleri intraparenkimal ve sistemik salınımı sağlayarak lokal ve sistemik inflamatuvar cevaba neden olur. Deneysel pankreatitlerde TNF-alfa, İL-1, NO, PAF ilk saatlerde yükselir. Özellikle İL-1 tarafından üretimi indüklenen İL-6 başta olmak üzere birçok sitokinin miktarındaki yükselmenin, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Akut pankreatit patogenezi hakkında pek çok teori vardır:

Ortak kanal teorisi; safra yolu taşının vater ampullasını tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olduğu öne sürülmektedir. İnfekte safra ile aktive olan fosfolipaz A'nın pankreatik hasara neden olduğu savunulmaktadır. Akut pankreatit geçirmiş hastaların radyolojik incelemelerinde %52-67 oranında safranin pankreas kanalına geçtiğinin gösterilmiş olması bu teoriyi desteklemektedir. Safra taşının

ortak kanalda sıkışması ile pankreatik kanal basıncı artar, kanallardaki mukozal bütünlük bozulur ve kanaldaki enzimler parankime geçer (back difüzyon). Bu teori, daha çok taraftar bulmaktadır.¹

Obstrüksiyon-sekresyon teorisi; hayvanlarda deneysel olarak pankreatik kanalın tam obstrüksiyonu ödematöz pankreatite yol açmaktadır. Oluşan hipersekresyona bağlı ağır pankreatit gelişmektedir. Bu teori daha çok bilier ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasını açıklar.²⁰

Duodenal reflü; deneysel olarak hayvanlarda, duodenal içeriğin ampulla vateriden pankreatik kanal reflüsünün pankreatit oluşturduğu gözlenmiştir. Duodenum içi basınç artışıyla birlikte, oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler pankreas kanalını geçerek akut pankreatit oluşturabilir. Bunun klinikteki örneği subtotal gastrektomi ve Billroth 2 tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen pankreatitlerdir.^{12,20}

Pankreatik iskemi; pankreasta dolaşımın bozulması sonucu gelişen inflamasyon ile pankreatit meydana gelebilir. Mikrosirkulatuar değişiklikler (vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progresiv iskemi), Akut pankreatitin deneysel modellerinde erken evrede oluşmaktadır. İntravital mikroskoplarla bu mikrosirkulatuar değişiklikler ve iskemi net olarak değerlendirilebilmektedir. Bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi arttırmakta ve glandda ödeme yol açmaktadır. Vasküler hasar, lokal mikrosirkulatuar yetersizliğe ve pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır.²⁰

Hasarlı dokuların reperfüzyonu; serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımı da, daha ileri hasara neden olabilmektedir. Akut pankreatit tedavisinde agresiv sıvı tedavisinin bu hasarı minimuma indirmesi, mikrosirkulatuar injury'in önemini ortaya koymaktadır. Mikrosirkulatuar injury'in, akut pankreatit gelişiminde önemli bir yeri olduğuna şüphe yoktur. Ancak bu başlangıçta mı, yoksa pankreatit seyrinin herhangi bir basamağında mı bu olayı potansiyelize ettiği hala tartışmalıdır.^{20,22}

Pankreatite bağlı gelişen komplikasyonlarda multiorgan yetmezliği erken ve geç faz olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Geç fazda multiorgan

yetmezliği süper enfeksiyona ikincil gelişen sepsise bağlıdır. Erken dönemde ise, mikro dolaşım bozuklukları, multiorgan yetmezliğinin patogenezinde önemli bir yere sahiptir.^{17, 20, 26}

Akut pankreatite bağlı dolaşım bozukluğunda, kapiller endotel hücrelerinin önemli role sahip olduğu görölmektedir. Vasküler endotel hücrelerinin immün hücrelerle etkileşimi sonucunda oluşun kapiller staz ana etken olarak görölmektedir. Kapiller staz oluşumunda endotel yüzey proteinleri ve immün yüzey antijenleri arasındaki etkileşim ilk basamağı oluşturmaktadır.^{15,17}

2.3.4. Patoloji

Akut pankreatit seyrinde ilk değişiklikler, pankreasın interstisyel yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PMNL inflamasyonu şeklinde başlar. Asiner hücreler bu safhada intaktır. İnterstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur. Bu tablo, ödematöz pankreatit olarak adlandırılır.²² Olguların %70-80'inde bu patolojik bulgular hakimdir. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir.²⁷ Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarları elastaz etkisi ile tahrip olursa, hemorajik pankreatit gelişir.²⁸ Hemoraji, dokuları diseke ederek cilt altına kadar ulaşabilir. Ölü dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olur. Bu psödokistler, retroperitoneal alana doğru veya diğer komşu organlara bası yapacak şekilde büyüyebilir. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı koleksiyonu oluşur. Bu sıvı en sıklıkla omentum minusa olmak üzere intraperitoneal (asit), diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral effüzyon) olabilir.^{27,31}

Nekrotik materyal ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas apseleri meydana gelebilir. Akut pankreatite neden olay ne olursa olsun tablo aynıdır.³¹

Patolojik olaylar tanımlanırken iki gruba ayrılarak incelenmektedir:

2.3.4.1. Akut Ödematöz Pankreatit

Pankreas bezinin makroskopik olarak büyük olduğu ve çevredeki mezo ile omentumda beyaz gri renkli yağ nekrozu alanlarının olduğu dönemdir. Ödematöz pankreatit evresindeki yağ nekrozu oldukça sınırlıdır ve mikroskopik düzeydedir. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır ve nekroz görülmez. Mikroskopik olarak pankreas lobülleri cam gibi bir görünüm almıştır ve içleri özellikle PMNL ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Asini hücrelerinin mikrovillusları kaybolmuştur, endoplazmik retikulum ve mitokondrileri bozulmuştur. Enzimleri depolayan zimojen granüllerin membranları sağlam olup, büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatik ağlar genişlemiş olabilir, ancak tromboz görülmez.^{30,33}

2.3.4.2. Akut Nekrotizan Pankreatit

Pankreas bezi büyümüş ve şiş görünümündedir. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreas boşluğundaki sıvı pankreatitin derecesiyle birlikte giderek kirli kahverengi bir hal alır. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak pnkreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yan yana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini bekleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, mono nükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür.^{27,32}

2.3.5. Tanı

Akut pankreatit tanısı klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgular bir arada değerlendirilerek koyulur. Akut pankreatitte, hastanın ilk ve en önemli şikayeti epigastriyumdan başlayıp sırta doğru yayılan, kuşak tarzında ve çok şiddetli karın ağrısıdır. Ağrı devamlı olup künt yada batıcı tarzdadır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder ve daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi

olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Ağrı aniden ortaya çıkar, çok şiddetlidir, hiç bir pozisyonda geçmez, narkotik analjezikler bile etkili olmayabilir. Genellikle yemeklerden sonra ortaya çıkması tipiktir. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle, başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan, ancak fizik muayenede karın bulguları normal olan olgularda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrısız hastalık, %5-10 hastada görülür ve genellikle komplikasyon eşlik eder.^{1,31,39}

Bulantı ve kusma vakaların %80'inde vardır. Nazogastrik tüp takılarak kusmanın önüne geçilebilir. Olguların %60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş varlığı infeksiyon olduğu anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığı, enfekte pankreatik nekroz, apse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylara bağlı olabilir.^{20,31}

Periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi) inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor lekeler, hemorajik pankreatiti gösteren fasiyal tabakalar boyunca subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir rastlanan lezyonlardır.^{31,32} Hipokalsemik tetani nadir rastlanan (%1) ve kötü prognoz gösteren bir bulgudur.³⁶ Subkutan yağ nekrozuna bağlı eritema nodosum benzeri lezyonlara hastalığın ileri evrelerinde rastlanabilir. İkter vakaların %30'unda görülür. Akut antral gastrit ve duodenite bağlı minör mukozal kanamalar olguların %20'sinde görülür. Hastaların %80'inde oligüri, proteinüri ve lökositüri görülebilir. %20-25 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum %50 oranında fatal seyirlidir. Renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz, nekrotizan pnkreatitin fatal komplikasyonlarıdır. Nadiren fizik muayenede subkutan yağ nekrozu, poliartrit ve tromboflebit görülebilir.^{32,36}

Akut pankreatit hastalarının %20-40'ında pulmoner semptom ve bulgular vardır. Olguların 1/3'ünde solda daha sık olmak üzere her iki diyafragmada yükselme, solda daha sık olmak üzere plevral effüzyon, akciğer alt loplarda infiltrasyon ve atelektazi, akut pankreatite eşlik eden bulgulardır. Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS), %20 oranında gelişir ve hastalığın şiddeti ile paralel olarak kötü prognoz işaretidir. Hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen ölçülerde kardiyovasküler depresyon bulguları ortaya çıkar.³⁶

Ayrııcı tanıda intestinal obstrüksiyonlar, ülser perforasyonu, biliyer kolik ve mezenter iskemi akılda tutulmalıdır. Bu dört klinik durumun semptomları, fizik muayene bulguları ve biyokimya parametreleri benzerlik göstermektedir.^{1,36}

Akut pankreatit tanısında kullanılan biyokimyasal testleri üç ana grupta toplayabiliriz. Bunlar; pankreatik enzimlerin serum ve idrar düzeyleri, non enzimatik sekresyonların serum ve idrar düzeyleri ve spesifik olmayan enfeksiyon belirteçleridir.³⁸

Serum amilazı; akut pankreatit tanısında en çok kullanılan testtir. Hassasiyeti %75-92 ve özgünlüğü %20-60'tır. Akut atağın başlamasıyla ilk 2-12 saat içerisinde hızla yükselir ve 3-5 gün içinde normal değerine döner.^{21,38}

Serum lipazı; pankreasın vücuttaki lipazın ana kaynağı olması nedeniyle amilazdan daha güvenilirdir. Sensitivitesi %85-100 oranındadır. Serum lipazı semptomların başlamasından 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 8-14 gün sonrasında normale döner. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre yüksek kaldığı için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir.^{21,38}

CRP; akut faz reaktanıdır. İnflamasyonu takiben oluşan hasardan 24-48 saat sonra non-spesifik olarak yükselir. Ağır akut pankreatit ataklarında 150 mg/l'nin üzerine çıkar. Uzun süre yüksek düzeyde seyretmesi pankreas nekrozuna işaret edebilir.^{17, 29}

Serum kalsiyum düzeyi; akut pankreatitli hastaların 1/3'ünde geçici olarak düşüktür. Ağır akut pankreatitte çok düşük seviyelerde de görülebilir. (<7 mg/dl) tetani veya miyokard depresyonu nadiren görülür. Kalsiyumun düşmesi yağ nekrozu alanlarında sekestrasyonu ya da gelişen hipoalbuminemiye bağlıdır. Ancak deiyonize kalsiyum da düşer. Bu nedenle, yağ nekrozlarındaki sekestrasyonuna olayı tam olarak açıklayamaz.³⁸

Akut pankreatitte etyolojiyi aydınlatmaya yönelik ve pankreatitin seyrini belirlemede; tam kan sayımı, AST, ALT, alkalen fosfataz, bilirubinler, kan şekeri, kan üre ve kreatinini, serum elektrolitleri ve tanısal periton lavajı sıvısının incelenmesi kullanılan diğer biyokimyasal parametrelerdir. Ayrıca akut pankreatitte

çeşitli non enzimatik proteinlerin aşırı üretimi söz konusudur. Pankreatit ilişkili protein bir ısı şok proteini olup pankreas dokusunda bulunmaz, ancak akut pankreatitte oldukça yüksek seyrederek. Aynı şekilde tripsinojen aktive edici peptid non enzimatik bir proteindir ve akut pankreatitin erken tanısında değerli bir testtir.³⁸

Akut pankreatit tanısında görüntüleme yöntemleri çok değerlidir. Akut pankreatitte akciğer grafisinde solda bazal atalektazi, diyafragma yükselmesi ve plevral effüzyon saptanabilir. Ayakta direkt batın grafisinde ise pankreas inflamasyonunun oluşturduğu lokal ileus ile duodenumda hava görüntüsü, jejunumda gaz gölgesinin olduğu 'sentinal lup' ve kolonda sol tarafta hava yokken sağda geniş kolonik gazın olduğu 'cut-off' belirtileri görülebilir.⁴¹

Batın ultrasonu, ucuz ve noninvaziv olması, yatak başında her an yapılabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. Ultrasonun akut pankreatitteki tanı değeri %75-85'tir.⁽⁸²⁾ Özellikle 3 primer endikasyonda faydalıdır. Bunlar; hafif ödematöz pankreatitli hastaların değerlendirilmesi, şüpheli bilier pankreatit ve psödokist, flegmon bulunan hastalıkların takibidir.^{41,44}

Bilgisayarlı tomografi; akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı tetkiktir. Akut pankreatite bağlı nekroz, hemoraji ve vasküler yapıları göstermede, intravenöz kontrast madde verilerek yapılan bilgisayarlı tomografi oldukça etkindir.⁴³

Dinamik kontrast bilgisayarlı tomografi, akut pankreatit tanısı ve nekrozu göstermede son geliştirilen yöntemlerdendir. Bilgisayarlı tomografinin safra yollarını göstermede ultrasona üstünlüğü yoktur. Akut pankreatitin bilgisayarlı tomografideki spesifik bulguları, hastalığın derecesine bağlıdır. Hafif olgularda, bilgisayarlı tomografide %14-28 oranında pankreasın tamamen normal olduğu görülebilir. Pankreatitin şiddeti arttıkça bilgisayarlı tomografide pankreasta hafif bir genişlemeden sınırları düzensiz ve belirsiz bir pankreasa kadar değişen bulgular görülebilir. Akut pankreatitli her hastada bilgisayarlı tomografi endikasyonu yoktur. Ranson kriterleri 2'den fazla olan olgularda bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Bilgisayarlı tomografiyi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur. Balthazar'ın önerdiği bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi (tablo-1) gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse inflamasyonunu ve

nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanırlığı yüksektir. BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi bilgisayarlı tomografi görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada, şiddet indeksi 0-2 olan hastada mortalite % 0, morbidite % 4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite % 6, morbidite % 35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite % 17, morbidite % 92 olarak bulunmuştur. Pankreatite bağlı nekrozu değerlendirebilmek için klinik semptomların başlangıcından 2-3 gün sonra bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir. Bunun nedeni pankreatite bağlı nekrozun genellikle ilk 24 saatten sonra gelişmesidir.^{42,43}

Tomografide saptanan nekroz ile prognoz arasında anlamlı ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca pankreatite bağlı komplikasyonların (psödokist, sıvı birikimi vs.) ve etyolojinin (bilier taş, pankreas divisum) saptanmasında da bilgisayarlı tomografi oldukça etkindir.⁴²

Tablo-1 Balthazar'ın önerdiği şiddet indeksi

BT bulgusu	Derece skoru
Normal pankreas	0
Pankreasın fokal yada difüz büyümesi	1
Peri-pankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görünüşte oluşu	2
Tek yerleşimli sıvı birikintisi	3
Pankreasın bitişiğinde iki ya da daha fazla sıvı birikintisi odağı	4
<i>Nekroz Oranı</i>	Nekroz skoru
Yok	0
%30'dan az	2
%30-50 arası	4
%50'den çok	6

MR görüntülemenin akut pankreatitteki değeri konusunda ki çalışmalar oldukça yeni ve yetersizdir. BT'ye üstün olmadığı yönündeki görüşler oldukça yaygındır. Böbrek yetmezliği ve iyot alerjisi gibi nedenlerle kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilemeyen hallerde akut pankreatit ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılır. MRcp, spiral BT-kolanjiyografi ve EUS gibi non invaziv ya da mini

invaziv diyagnostik yöntemler değelendirilmekte ve selektif ERCP kullanımı konusunda yardımcı olmaktadır.⁴⁶

Akut pankreatitli olgularda erken ve geç dönemde uygulanan önemli tetkiklerden biri ERCP'dir. Bu yöntem ile duktal dekompresyon sağlanabilir ve böylece pankreatitin ilerlemesinin önüne geçilmiş olur. EUS; USG ve BT ile saptanamayan çok küçük taşların bile araştırılmasında başarılıdır. Minimal invaziv, güvenli ve radyasyona maruz kalmama gibi avantajları vardır.⁴⁶

Koledok taşlı olguların laparoskopik kolesistektomiden önce belirlenebilmesi ve tedavi edilmesi ERCP ile sağlanabilmektedir. Ancak taşlar akut faz esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmekte ve gereksiz yapılan işlem morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir. Ağır bilier pankreatitli olgularda acil ERCP ve sfinkterotomi önerilmektedir. ERCP ile patoloji gösterildikten sonra cerrahiye gerek kalmadan sfinkterotomi, pankreatik kanal dilatasyonu, stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle tedavi sağlanabilir.⁴⁶

2.3.6. Sınıflama

Pankreatitle ilgili tanımlamalar ve artarda gelen öneriler karmaşası sonunda 1992 yılında bu konuda söz sahibi olan 40 katılımcının bir araya gelmesiyle Atlanta Konsensusu oluşturulmuştur. Burada amaç, akut pankreatit ve komplikasyonları için ortak bir sınıflama elde etmek olmuştur. Bugün de kabul gören bu toplantının sonuçlarına göre 'şiddetli' akut pankreatit; organ yetmezliği ve lokal komplikasyonların (nekroz, apse, psödokist) varlığı demektir. Bazı otörler Berger sınıflamasının daha efektif olduğunu savunarak halen bunu kullanmaktadır. Aslında her iki sınıflama arasında belirgin bir fark yoktur. Atlanta sınıflamasının literatüre kattığı tek yenilik 'hafif' ve 'ağır' terimleridir.⁴⁰

Tablo 2. Akut pankreatit sınıflamaları

Beger sınıflaması	Atlanta Sınıflaması
1.Ödematöz Tip	1.Hafif
2.NekrotizanTip a)Steril b)Enfekte	2.Ağır a)Steril b)Enfekte
3.Pankreas Apsesi	3.Pankreas Apsesi
4.Psödökist	4.Psödökist
	5.Peri-pankreatik Sıvı

2.3.7 Prognoz

Akut pankreatitli hastaların çoğu (%70-80) hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo gösterirken, %20-30'luk bölümünde ağır ve fatal seyirli bir klinik hakimdir. Bugün şiddetli nekrotizan pankreatitli vakaların erken tanı konularak tedavi edilmesiyle komplikasyon ve mortalitenin azaldığı görüşü hakimdir. Pankreatit şiddetini gösteren 4 yöntem vardır:⁴⁴

- A) Erken prognostik bulgular
- B) Bilgisayarlı Tomografi
- C) Sistemik komplikasyonlar
- D) Serum belirteçleri

Ranson kriterleri, prognozu değerlendirme açısından en çok bilinen ve en yaygın şekilde kullanılan klinik kriterlerdir (tablo-3).

Buna göre skor arttıkça prognozun kötüleştiği düşünülmelidir. Ranson kriterlerinden bir veya iki kritere sahip olan olgular hafif gruba girer ve % 0,9 mortalite gösterir. 3 veya 4 kritere sahip olgularda mortalite %16, 5 veya 6 kritere sahip olgularda ise mortalite %40, 6'dan fazla kritere sahip olgularda ise % 100 olarak kabul edilmektedir. Kriterlerin sayısının çokluğu, değerlendirme için 48 saatlik süre gerekmesi, akut ödematöz interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yapılamaması ve sensitivitesinin düşük olması bu sistemin yetersizliği ve dezavantajlarıdır.⁴⁷

Tablo-3. Ranson Kriterleri

	Non-bilier akut pankreatit	Bilier akut pankreatit
İlk Başvuruda		
Yaş	>55	>70
Lökosit Sayısı (x1000/mm ³)	>16	>18
Kan şekeri (mg/dL)	>200	>220
AST (IU/L)	>250	>250
LDH (IU/L)	>350	>400
Başvurudan sonraki 48. Saat		
Hematokritte düşme	>% 10	>% 10
BUN artışı (mg/dL)	>5	>2
Baz açığı (mEq/L)	>4	>5
Sıvı Sekestrasyonu (L)	>6	>4
PaO ₂ (mmHg)	<60	<60
Kalsiyum (mg/dL)	<8	<8

İmrie'nin önerdiği ve İngiltere'de kullanılan sistemde Ranson sistemindeki baz açığı, hematokrit ve sıvı kaybı çıkarılmış, yerine serum albumin düzeyinin 3,2 gr/dl altında olma kriteri getirilmiştir ve bu yeni sisteme modifiye Glasgow Skoru adı verilmiştir.^{44,48}

Tablo-4 Modifiye Glasgow Skoru

Kriterler	Değerler
Yaş	>55
Lökosit sayısı (x1 000/mm ³)	>15
Kan Şekeri (mg/dL)	>180
Bun (mg/dL)	>45
LDH (IU/L)	>600
Albümin (g/dL)	<3.2
PaO ₂ (mmHg)	<60
Kalsiyum (mg/dL)	<8

Ranson ve Glasgow skorunda, hastanın seyri sırasında tekrar hesaplama yapma olanağı yoktur. Daha kullanışlı ancak kompleks bir skorlama sistemi Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE- 2) skorudur. APACHE 2 hastaneye yatış sırasında, hastanede yatış süresince iyileşme veya kötüleşmeyi ölçmek için tekrar hesaplanabilir. Bununla birlikte yaş skoru nedeniyle yüksek skorlar ortaya çıktığı için ve bedebn kitle indeks değeri, APACHE 2’de göz ardı edildiği için bu skor eleştirilmektedir. Hastanın yaşından sonraki 48 saatte elde edilen değerler hesaplandığında hastalığın şiddetini belirlemede Ranson, Glasgow ve APACHE 2 benzer sonuçlar vermektedir. ^{42, 44, 48}

Tablo-5 APACHE-2 kriterleri

Fizyolojik Değişkenler	Isı Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg) Nabız Solunum sayısı Arteriyel pH PaO ₂ (mmHg) Serum sodyumu Serum potasyumu Serum bikarbonat (mmol/L) Serum kreatinin seviyesi (mg/dL) Hematokrit (%) Beyaz küre sayısı Glasgow koma skoru
Yaş	
Kronik sağlık problemleri	

Tomografinin akut pankreatit şiddetini saptamadaki faydasından yukarıda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. Sistemik komplikasyonlardan özellikle nekrotizan pankreatit gelişmesi mortaliteyi arttırmaktadır. ^{36, 42}

2.3.8. Komplikasyonlar

Lokal komplikasyonlar, nekroz (steril ya da enfekte), sıvı birikimleri (apse, psödokist), kolon obstrüksiyonu ya da fistülizasyonu, gastrointestinal kanama, sağ tarafta hidronefroz, dalak rüptürü ya da hematomu, smoldering pankreatit, rekürren pankreatit sayılabilir.

Sistemik komplikasyonlar; şok, koagülopati, solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, hiperglisemi, hipokalsemi, deri altı nodülleri, retinopati, piskoz sayılabilir. ⁴⁵

2.3.9. Tedavi

Akut pankreatitli hastalarda uygulanacak en önemli tedavi, medikal tedavidir. Medikal tedavide amaç pankreasın dinlenmeye alınması yani pankreatik salgıların inhibe edilmesidir. ⁴⁸

Hafif pankreatitin temel tedavisi destek tedavisidir. Destek tedavisinin temeli sıvı resüsitasyonudur. Sıvı resüsitasyonu sırasında sıkı vital takip, aldığı-çıkardığı sıvı takibi, günlük ağırlık, elektrokardiyogram, tam kan ve rutin biyokimya tetkikleri, arteriyel kan gazları, santral venöz basınç ve pulmoner arter basınçları izlenmelidir. Takip sırasında hafif pankreatitin, şiddetli bir atağa dönme ihtimaline karşı uyanık olunmalıdır. Şiddetli pankreatitli hastalar mutlaka yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli ve gelişenilecek metabolik (hipergliemi, hipokalsemi, hipomagnezemi) ve sistemik (akut böbrek yetmezliği, plevral effüzyon, akut respiratuar distress sendromu, kalp yetmezliği) komplikasyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır. ^{48,49}

Orta ya da hafif şiddeteki pankreatitte nazogastrik dekompreyson, hastalığın seyrini değiştirmede önemli olmasa da, şiddetli veya nekrotizan pankreatitli hastalarda kusmayı gidermede gereklidir. Ayrıca bu tür ağır hastalarda staz ülseri ve

kanamayı önlemek için proton pompa inhibitörü, H₂ bloker tedavi uygulanmalıdır.
48,49

Akut pankreatite bağlı şiddetli karın ağrısı olabilir. Böyle durumlarda morfin kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Günümüzde morfin kullanımını sınırlayıcı faktör olmadığı yönündeki görüşler hakimdir.⁴⁹

Eğer steatore varsa bu, pankreas ekzokrin salgısının en az %90'ını kaybedildiği anlamına gelir. Bu bulgunun diğer önemi, steatore miktarının akut pankreatit şiddetiyle paralellik göstermesidir.⁴⁵

Ağır akut pankreatit, yoğun bakım takibi gerektirir. Hastaların yoğun bakım desteğine gereksinimini belirleyen temel göstergeler, organ yetmezliği ve tomografide nekroz varlığıdır. Organ yetmezliği şu şekilde özetlenebilir:

-hipoksi (PaO₂<70)

-hipotansiyon (sistolik tansiyon <90)

-üremi (kreatinin>2)

-gastrointestinal sistemden 500 ml2den çok kanama olmasıdır.

Yoğun bakım desteği gereken pankreatit hastasında sıvı-elektrolit takibi çok önemlidir. Burada kullanılacak sıvının kristaloid veya kolloid olması bir fark yaratmaktadır. Vazopressör ajanlardan dopamin, diğerlerine kıyasla daha avantajlı görülmektedir. Çünkü dopamin aynı anda periferik vasküle direnci arttırırken, renal ve pankreatik kan akımında azalmaya yol açmamaktadır.⁴⁵ Buna karşın heparin, vazopressin ve düşük molekül ağırlıklı dekstran belirgin bir yarar sağlamamaktadır.⁴⁹

Hastalığın seyri sırasında gelişebilecek elektrolit düzensizlikleri uygun şekilde düzeltilmelidir. Hipokloremi, hipokalemi ve hpokalsemi oldukça sık görülür. Kalsiyum seviyesi takiplerinde, hipoalbuminemi olup olmadığı dikkate alınmalı ve iyonize kalsiyum seviyesi düşük ise replasman yapılmalıdır. (40) Geçmişte akut pankreatit tedavisinde, total parenteral nutrisyon (TPN) ve barsağın dinlendirilmesi tek yol kabul edilirken, günümüzde TPN'ye bağlı özellikle hiperglisemi ve katater kaynaklı sepsis gibi komplikasyon riskinin arttığına farkına varılmasıyla bu görüş terk edilmiş, 1997'den itibaren enteral nutrisyonun önemi vurgulanmaya

başlanmıştır.⁵⁰ Parenteral nutrisyonla karşılaştırıldığında enteral beslenmenin çalışmalarda güvenilir, uygulaması kolay, daha az hiperglisemi yaptığı, enfeksiyon riskinde, morbidite ve diğer tüm komplikasyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Bunlara ilaveten enteral nutrisyonla akut faz cevabın iyileştiği, hastalık ciddiyetinin azaldığı, SIRS'in iyileştiği, barsak devamlılığının ve bariyer fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir. Uygulanan enteral formüller, düşük yağ içermeli ve pankreatik ekzokrin sekresyonu olabildiğince inhibe etmek için Treitz ligamanının distalinden verilmelidir. Ayrıca TPN ve diğer parenteral substrat infüzyonlarının pankreatik ekzokrin salgıyı uyarmadıkları unutulmamalıdır.^{45,50}

Sonuç olarak akut pankreatitte beslenme şu şekilde özetlenebilir: Hafif (prognostik faktör 1-2 arası) akut pankreatitte beslenme desteğine gerek yoktur. Orta veya şiddetli akut pankreatitte kardiyak ve solunumsal denge sağlandıktan sonra olabildiğince erken olarak beslenme desteği sağlanmalıdır.⁵⁰

Başlangıçta, kusma ve aspirasyon riski olmadığına emin olana kadar parenteral solusyonlar kullanılabilir. Bunlar esansiyel yağ asidi açığını önleyici yağ solusyonları içermelidir. Özel aminoasit formülasyonu önerilmemektedir.⁵⁰

Tanı ve sağaltım amaçlı cerrahi girişim gerektiren hastalarda ise beslenme jejunostomisi mutlaka konulmalı, cerrahi girişim yapılmayacaksa stabilite sağlandıktan sonra Bngmark tüpü veya nasoenteral tüp yolu ile olabildiğince hızlı bir şekilde enteral beslenmeye geçilmelidir. Bu amaçla yağlı, yüksek omega-3 yağ asidi, glutamin ve argininden zengin solusyonlar yeğlenmelidir.^{50,53}

Akut pankreatitte, enfeksiyonun en sık kaynağı barsaklardan periton boşluğuna bakteri translokasyonudur. Bunu önlemenin en doğru yolu gastrointestinal sistem fizyolojisini korumaktır ve bu da en kolay erken enteral nutrisyonla sağlanabilir. Enfeksiyonda rol oynayan belli başlı ajanlar; E. Coli (en sık), Enterobacter ve Klebsiella türleridir. Buchler ve Beger'in 1992 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre, pankreas doku konsantrasyonu en yüksek olan antibiyotikler kinolon grubu ile imipenem başta olmak üzere karbapenemlerdir. İmipenemin mortalite ve organ yetmezliğini etkilemediği, ancak pankreatik ve non pankreatik sepsiste anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.⁵²

Cefuroksim, amfoterisin-b, colistine sulfat ve norfloksasin ile yapılan randomize çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.⁵²

Pankreas ekzokrin salgısının azaltılması da, medikal tedavinin amalarındanr. Antikolinerjikler, kolesistokinin reseptör antagonistleri, glukagon, kalsitonin, somatostatin, peptid y gibi ajanlarla pankreas ekzokrin salgısının azaltılması önerilir.⁴⁹

Akut pankreatit tedavisinde (komplikasyonlar dışında) tek cerrahi endikasyon, enfekte nekrozdur. Ağır akut pankreatitte cerrahi tedavinin iki amacı vardır: ⁵³

1-Nekroze dokuları temizlemek

2-Pankreas salgısını dışarı drene etmek

Sonuç olarak, yoğun medikal bakım ve destek tedavisi, antibiyotiklerle profilaksi, cerrahi ve diğer yöntemlerle nekrozun debridmanı akut pankreatit tedavisinin temelidir.

3.MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Nisan 2006 - Ekim 2013 yılları arasında başvuran 536 kadın ve 316 erkek, toplam 852 hasta alındı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve yatarak tedavi görmüş olan hastaların tamamı elektronik kayıt sisteminden alındı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubu olarak mortalite değerlendirilmesi için toplumdan rastgele 65 yaş altında 441 kişi ve 65 yaş üstünde ise 108 kişi alındı.

Hastalar 65 yaş üstü ve altında olmak üzere iki gruba ayrıldı. Akut pankreatit tanısı, hastaların tipik pankreatik ağrısı olması, amilaz veya lipaz değerinin 3 kat veya daha fazla artması veya görüntülemelerde akut pankreatit bulguları olması kriterlerinden ikisinin varlığı ile konuldu. Biliyer pankreatit ayırıcı tanısında ise; hastalarda AST değerinin 3 kat fazla yükselmesi, kolelitiazis olması, kolesistektomi öyküsü olması veya koledokta taş saptanan hastalar olması ile biliyer pankreatit olarak kabul edildi. Birlikte alkol kullanımı, trigliserid ve kalsiyum yüksekliği, atak öncesi yeni ilaç kullanımı olan hastalar ile, ikinci kez akut pankreatit ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, başka bir dış merkezden şiddetli pankreatit ve komplkasyonlu pankreatit nedeniyle sevk edilen, 2 günden fazla sevk edildiği merkezde tedavi alarak sevk edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tamamı koledok taşı açısından USG, EUS veya MRCP ile tarandı. Koledokta taş olanlara ERCP yapıldı. Hastaların tamamına akut pankreatit tedavi rehberine uygun olarak öncelikle sıvı tedavisi verildi. Antibiyotik almasına rağmen ateş tekrar eden hastalarda daha geniş spektrumlu antibiyotikler ve/veya antifungaller tedaviye eklendi. Hastaların taburculukları biyokimyasal değerlerin düzelmesi ve semptomlarda tam gerileme olmasına göre yapıldı.

Görüntülemelerde kullanılan Balthazar skorlaması hafif ve şiddetli olarak ikiye ayrıldı. Hafif pankreatitte Baltazar skoru A-C ve BT ciddiyet indeksi 1-5 olarak alındı. Ciddi pankreatitte ise Balthazar skoru D-E ve BT ciddiyet indeksi 6-10 olarak alındı.

Modifiye Glasgow Skalasına göre yapılan değerlendirmede de 2 ve altı puan hafif pankreatit, 3 ve üzeri puan şiddetli pankreatit olarak değerlendirildi.

Ayrıca hastalara modifiye Glasgow Skalasında yaş faktörü katılmadan da gruplar arası değerlendirilme yapıldı.

3.1 İstatistiki Yöntem:

Çalışmanın istatistik analizi SPSS 17 paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenler için “khi kare testi” kullanıldı. Grupların normalliği ve homojenliğe uygunluğu değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler Man Whitney U testi, normal dağılıma uyan veriler ise student T testi ile değerlendirildi. Mortalite değerlendirilmesi “Kaplan Meier - Log Rank Analizi ile yapıldı. p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

4.SONUÇLAR

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine Nisan 2006-Ekim 2013 yılları arasında başvuran ve yatarak tedavi gören 536'sı kadın ve 316'sı erkek, toplam 852 hasta alındı. Demografik ve laboratuvar tetkikleri tablo-6' da, Balthazar ve Glasgow skorlamaları Tablo-7 de gösterildi.

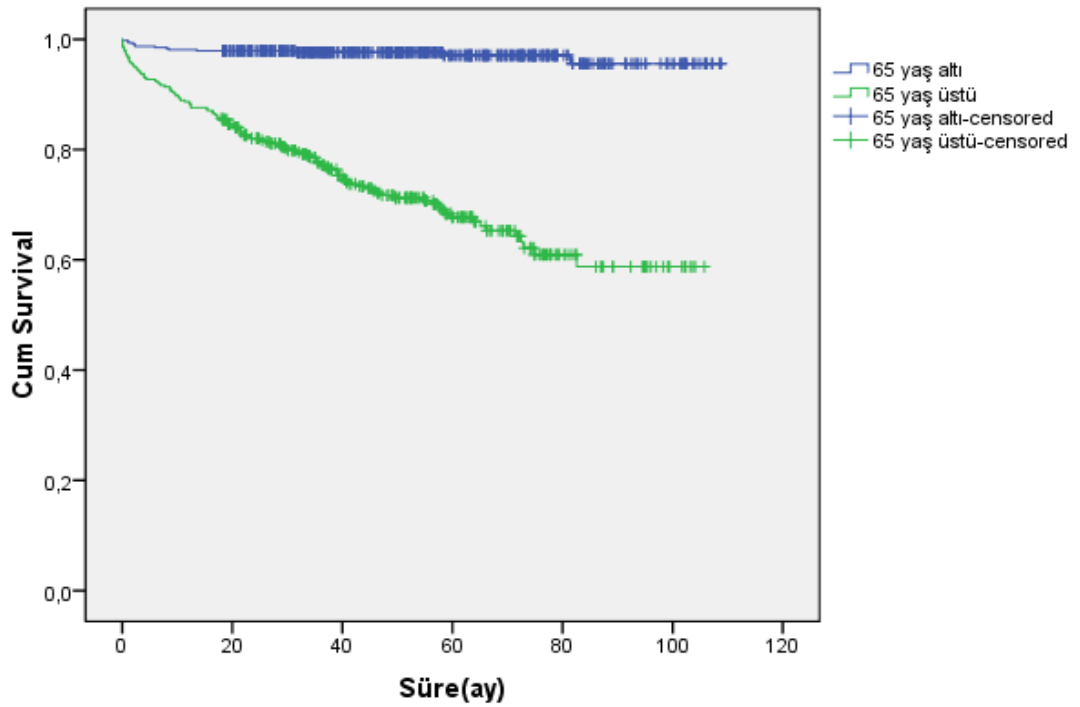
Tablo-6. 65 yaş altı ve 65 yaş üstü grupta laboratuvar ve görüntüleme bulguları

	65 yaş altı	65 yaş üstü	p
Yaş	38(18-64)	75 (65-95)	
Cinsiyet (K/E)	315/164	221/152	0,051
AST	104 (10-1599)	108,5 (3-3633)	0,354
ALT	177 (12-682)	127,5 (9-543)	0,029
ALP	120 (62-601)	141 (52-1346)	0,338
GGT	263,5 (15-2084)	216 (11-1416)	0,483
T bilirubin	2,4 (0,2-34)	2,9 (0,3-23)	0,183
Albumin	3,8±0,5	3,6±0,5	<0,0001
Amilaz	1300 (350-8776)	1099 (350-5400)	0,005
Glukoz	111 (47-700)	112 (42-729)	0,236
LDH	222 (99-3325)	206 (91-1333)	0,391
Üre	12 (4-59)	18,5 (4-98)	<0,0001
Kreatinin	0,7 (0,5-7,3)	0,7 (0,52-3,86)	0,629
CRP	7,2 (0,1-55)	12 (0,1-57)	0,002
Lökosit	11,5±5,1	13,8±6,7	<0,0001
Ca	9±0,7	8,8±0,7	<0,0001
Htc	37,8±4,3	36±5	<0,0001
Yatış süresi (gün)	6 (1-32)	6 (1-52)	0,48
Koledok taşı varlığı	41/479	73/373	<0,0001
Koledoktaki taş büyüklüğü (mm)	8(3-20)	10 (3-45)	0,091
Koledoktaki taş sayısı	2 (1-5)	1 (1-5)	0,0001
Koledoktaki multipl taş oranı	21/41	33/73	0,59
Kolelitiazis+kolesistektomili	415/479	313/373	0,76
Başvuruda kolesistektomi/kolelitiazis	80/335	49/264	0,239

Tablo-7. Balthazar ve Glasgow skoru

	65 yaş altı	65 yaş üstü	p
Balthazar skoru			0,239
Hafif pankreatit (A,B,C)	85,7%	90,0%	
Şiddetli pankreatit (D,E)	14,3%	10,0%	
BT ciddiyet indeksi			0,873
Hafif pankreatit (0-3)	94,0%	94,6%	
Şiddetli pankreatit (4-10)	6,0%	5,6%	
Glasgow skoru			<0,0001
Hafif pankreatit(0-2)	91,4%	73,5%	
Şiddetli pankreatit(≥ 3)	8,6%	26,5%	
Glasgow skoru (Yaş hariç)			<0,0001
Hafif pankreatit	84,6%	73,5%	
Şiddetli pankreatit	15,4%	26,5%	

Survival Functions

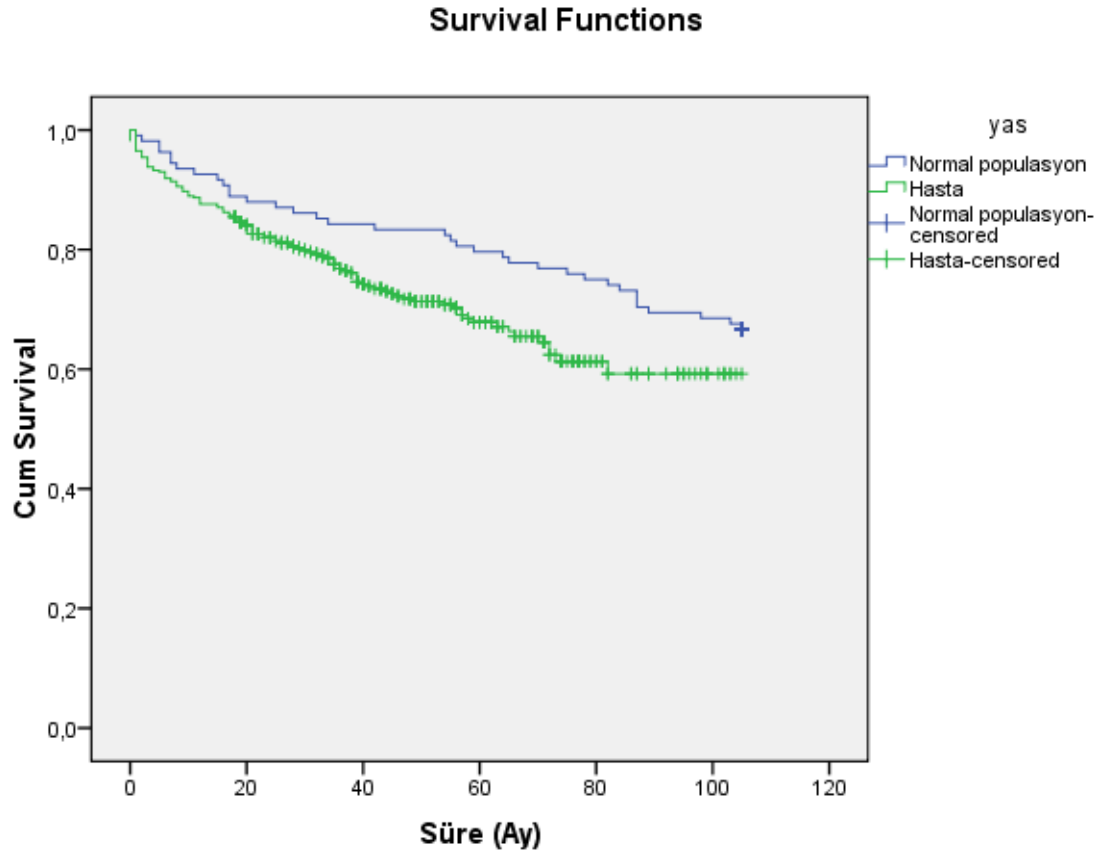


Grafik-1. 65 yaş altında ve 65 yaş üstündeki hastalar arasında total mortalite grafiği ($p>0,0001$)

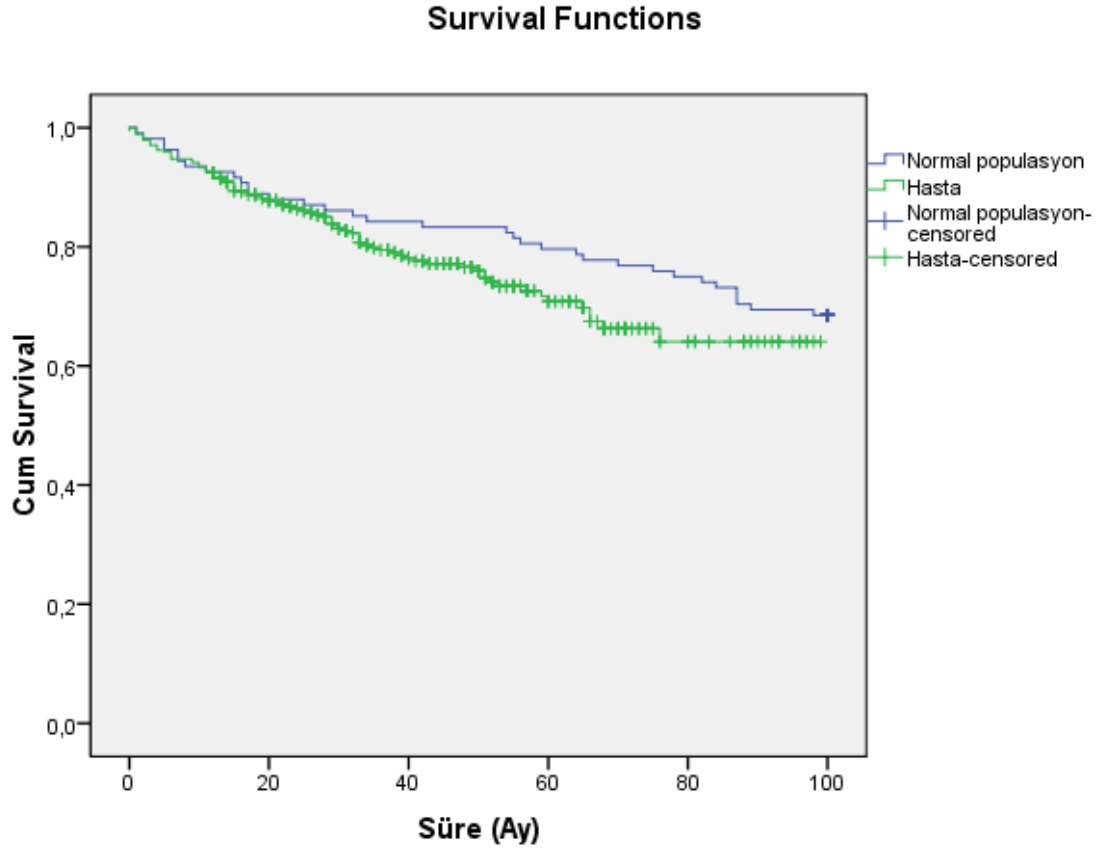
Tablo-8. 65 yaş altında ve 65 üstündeki hastalarda 28. gün,90. gün ve 180. gün total mortalite oranları (khi kare testi)

	65 yaş altı	65 yaş üstü	p
28 gün	0,21%	2,95%	0,001
90 gün	1,25%	5,63%	0,001
180 gün	1,46%	7,51%	<0,0001

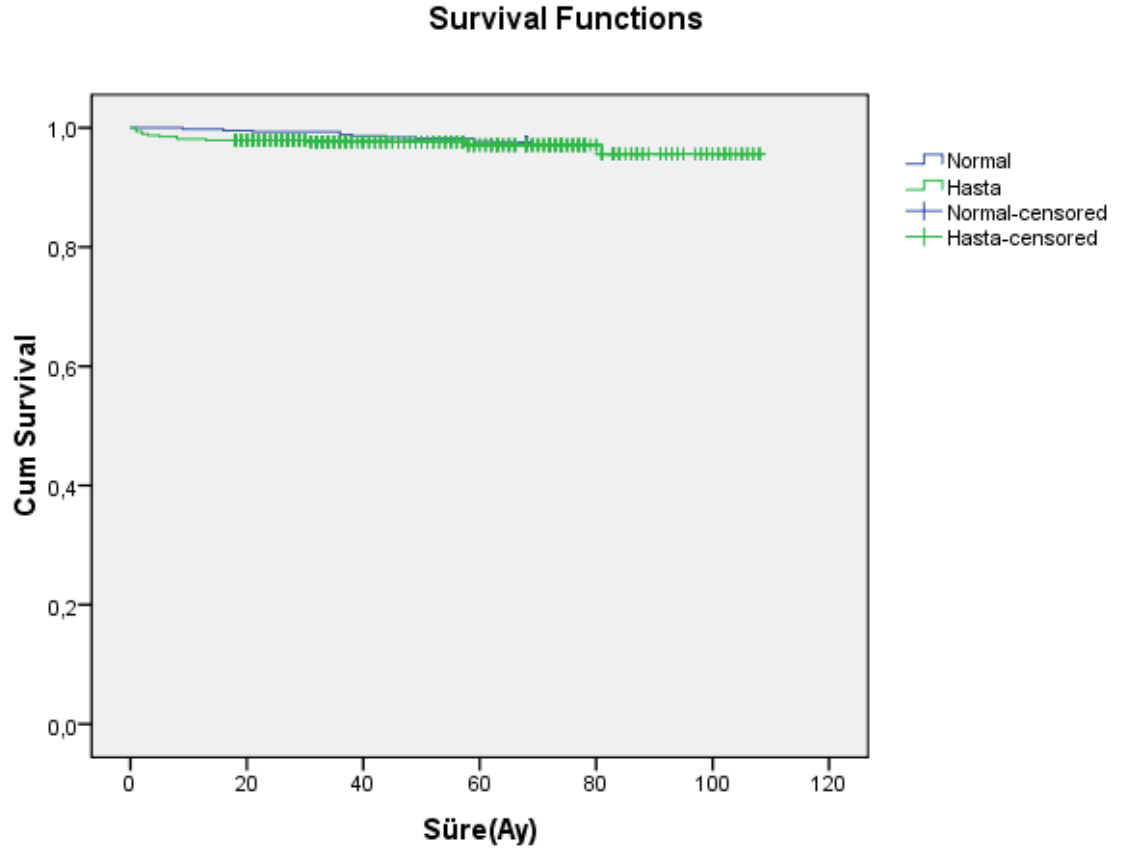
Normal popülasyonda 65 yaş altında ve 65 yaş üstündeki kişilerde 28. gün, 90. gün mortalite açısından fark gözlenmedi. (p=0,345)



Grafik-2. 65 yaş üstü hastalarla normal popülasyon arasındaki yaş ile uyumlu toplam mortalite grafiği (p=0,028)



Grafik 3. 65 yaş üstü hastalarla normal populasyon arasında, yaş ile uyumlu, akut pankreatit atağında 6 ay sonraki toplam mortalite grafiği ($p=0,143$)



Grafik 4. 65 yaş altı hastalarla normal populusyon arasındaki yaş ile uyumlu toplam mortalite grafiği (p=0,493)

5.TARTIŞMA

Akut biliyer pankreatiti olan hastalara BT kullanılarak yapılan skorlamada 65 yaş altı ve üstü grup arasında fark saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda BT ciddiyet indeksinde şiddetli pankreatitlerde mortalite % 8-17 gibi daha yüksek oranda saptanmış.⁵⁵Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi, geriatrik grupta mortaliteyi belirleyen BT görüntülemesindeki şiddetli tablodan ziyade laboratuvar bulguları ve komorbiditelerin eşlik etmesi olabilir. Çalışmamızda BT ciddiyet indeksine göre hafif ve şiddetli akut pankreatit arasında ilk 6 ayda mortalite açısından anlamlı fark saptandı. (p=0,03).

Çalışmamızda kullanılan inflamasyon parametreleri olan lökosit ve CRP yükselmesi, albümin düşmesi geriatrik hastalarda anlamlı düzeyde farklı saptandı. Amilaz değerleri, yaşlı popülasyonda organ atrofisine bağlı olarak daha düşük bulundu.

Laboratuvar parametrelerini içeren Glasgow skorlaması yaş faktöründen dolayı geriatrik hastalarda anlamlı saptandı. Ayrıca yaş faktörü kullanılmaksızın yapılan değerlendirmede de anlamlı fark mevcuttu. (p<0,0001)

Etiyolojiden sorumlu olan safra taşlarının koledokta görülmesi geriatrik popülasyonda daha yüksektir.⁵⁴ Bilindiği gibi safra taşları yaşla birlikte artış göstermektedir. Geriatrik hastalarda koledokta rezidü taşlar daha fazla izlenmekte, buna karşılık 65 yaş altı popülasyonda, koledokta saptanan taşların daha küçük, çok sayıda ve klirensinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı APACHE-2 ve Ranson skorlamalarının birlikte kullanılmamış olması oldu. Ayrıca komorbiditelerin de ayrıntılı olarak değerlendirilmesi mortaliteyi predikte etmede daha etkin rol oynayabilir.

Günümüzde geriatrik popülasyonun toplum içinde artması ile geritrik hastaların bakım ve tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamız yüksek sayıda hasta içeren ve bulgular konusunda yol gösterici olabilecek bir çalışmadır. Buna benzer ve prospektif nitelikteki ayrıntılı çalışmalar daha aydınlatıcı olabilir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, önceki çalışmalarda belirtildiğinin aksine mortaliteyi tahmin etmede görüntüleme bulguları ve biyokimyasal parametreler yeterli bulunmamıştır. Geriatrik hastalarda komorbiditelerin fazla olmasından dolayı mortalitede anlamlı fark görülmesi beklenir⁵⁶.

6.KAYNAKLAR

1. SCHWARTZ, Textbook, Principles of Surgery, 2005, 8. Edition; 1222-96
2. Jeniffer Kc, Brian H, Teresa G. Journal of American Family Physician, Acute Pancreatitis: Diagnosis, Prognosis and Treatment, May 15, 2007, vol 75/Issue 10, p: 1513
- 3.Thomson, S. R. , Hendry, W. S. , McFarlane, G. A., Davidson, A. I. ; Epidemiology and Outcomr of Acute Pancreatitis. Br. J. Surg., 1987; 74: 398-401
4. Moore KL, Dalley AF: Clinically oriented anatomy. 5th ed. (LWW, Baltimore) 2006. S: 286-84
- 5.Çimen A. Pankreasın anatomisi içinde Çimen A.(yazar) Anatomi. Bursa; Uludağ Üniversitesi Basımevi 1992; 335-45
6. Guyton, Tıbbi Fizyoloji 9. Baskı 1996; 824-26
7. Singh, M., Şimşek, H.: Ethanol and the Pancreas. Gastroenterology, 1990; 98: 1051-1062.
- 8.Anderson MC, Mohn WH, method HL. An Evaluation of the Common Channel as a factor Pancreatic or Biliary Disease. Ann Surg. 1960; 151: 379-390
9. Izsak EM, Schike M, Roulet M, Jeejeebhy KM. Pancreatitis in associated with hypercalcemia in patients recieving total parenteral nutrition. Gastroenterology 1980; 79: 555-58.
10. Carnaille B, Oudar C, Pattau F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparatiroidism; forty cases, Aust NZJ Surg. 1998. 68: 117-9.
11. Toskes PP, hyperlipidemia Pancreatitis, gastroenterology North Am, 1990; 19: 783-9
- 12.Vernava A: Pancreatitis after biliary tract surgery. Arch Surg. , 1987; 122: 575-580.
13. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü baskı. 1998

14. Steer ML. Endocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, S. 1643-78.
15. Mallory A, Kren F. Drug Induced Pancreatitis: a critical review. Am j. Gastroenterology 1990; 78: 813-20.
16. Imrie CW, Ferguson SC; Sommerville EG. Coxsackie and mumps virus infection in a prospective study of acute pancreatitis. Gut 1997; 18: 53-56.
17. Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surgery 1995; 82; 6-13
18. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H et al; Role of Phospholipase A2 in human acute pancreatitis. Gastroenterology. 1989; 97: 1521-1526. Reber HA, Way LW. Pancreas. Current surgical diagnosis and treatment. Textbook, Lawrence W. Way, 8. Edition 1988: 517-530.
19. McMahon MJ, Shefta JR. Physical characteristics of gallstones and the calibre of the cystic duct in patients with pancreatitis. Br J Surg 1980; 67: 6-9.
20. Banks PA. Acute Pancreatitis. Bonkus Gastroenterology, 5th Edition Vol. 4 (Eds.) Haubrich, W.S., Schaffner, F., Berk, J. E., W.B. Saunders Co. 1995, 2888-2917
21. Clavien P-A, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br j Surg 1989a; 76: 1234-1243.
22. Steer M. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis Pancreas 1998; 17: 31-37.
23. Bradley EL. 3rd: a clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128:586-590.
24. Iordonescu A., Sandu I, Turcu F, Iordache N. Post ERCP acute pancreatitis and its risk factors. J Med Life 2013; 6: 109-113.
25. Blackstone MO. The Opie Century. Pancreas, 1988; 3: 340-342.

26. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis the role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 934-938
27. Neoptolemos J, Kemppainen E, Mayer j, Fitzpatrick J, Raraty M, Slavin J, Beger HC, Hietaranta A, Poulakkainen P. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960.
28. Lerch M, Saluja A, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer M. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 1992; 103: 205-213.
29. 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 in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20: 864-874.
30. Norman j. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
31. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In Sabiston DC (ed). *Text Book of Surgery*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1152-1186.
32. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Eng. J. Med.* 1999; 340: 1412-1417.
33. Plusczyk T, Witzel B, Menger MD, Schilling M: ETA and ETB receptor function in pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 20013; 285. 145-153.
34. Gao HK; Zhou ZG, Han FH, Chen YQ, Yan WW, He T, Wang C, Wang Z: Differences in platelet endothelial cell adhesion molecule-1 expression between peripheral circulation and pancreatic microcirculation in cerulein-induced acute edematous pancreatitis. *World J gastroenterol* 2005 11: 661-664.
35. Stojanovic T, Bedke J, Gröne HJ, Proudfoot AE, Becker H, Markus P, Hecker M: Met-RANTES inhibition of mucosal perfusion failure in acute intestinal transplant rejection-role of endothelial cell-leukocyte interaction. *J Vasc Res* 2002; 39: 51-58.

36. Klöppel G. Acute pancreatitis. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 221-226.
37. Banks PA. Infekted necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 116-119.
38. DiaMagno EP, Labaratory Assesment of Pancreatic Impariment. *Bockus Gastroenterology, 5th Edition* (eds.) Haubrich WS. Schaffner F, Berk JE, WB Saunders Co. 1995, 2835-2850.
39. Heath DI, Imrie CW. The Diagnosis and Assessment of Severity in Acute Pancreatitis. *Pancreatic Disease (progress and Prospects)*, (eds.) Johnson, C.D., Imrie CW. London, Springer-Verlag 1991, 263-285.
40. Frey CF. Classification of Pancreatitis: State of the Art. *Pancreas*, 1986; 1: 62-68.
41. Balthazar EJ, Lutzker S. Radiological signs of acute pancreatitis. *CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med*. 1976; 7: 199-242.
42. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Vale of CT in Establishing Prognosis. *Radiology*, 1990; 174: 331-336.
43. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Speechler SJ, Wetzner SM, Snider JM, Langevin RE, Jay ME. Early Diagnosis of Pancreatic Infection by Computed Tomography-Guided Aspiration. *Gastroenterology*, 1987; 93: 1315-1320.
44. Malfetheiner P, Kemmer TP, Clinical Picture and Diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 97-100.
45. Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. *Crit Car Med* 1988; 16: 89-95.
46. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. *Arch Surg* 1994; 219: 909-913.
47. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136-142.
48. Imrie CW. Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 766-767.

49. Tenner S, banks PA. Acute pancreatitis: Nonsurgical Manangement. *World J Surg* 1997; 21: 143-148.
50. Çelik F, Bozkurt S. Akut pankreatitte nutrisyon. *Klinik Gelişim* 2003; 16; 1-8.
51. Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. *Primary care* 1996; 32: 1993-1997.
52. Pedrzolli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. Arandomided multicenter clinical trial of antibiotic prophlaxis of septic complications in acute pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 840-843.
53. DiMagno MJ, DiMagno EP, New advances in acute pancreatitis. *Curr Op in Gastroenterology* 2007; 23: 494-501.
54. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632
55. Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and Interventionin Acute Pancreatitis. *Radiology* 1994; 193: 297-306). Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DT et al., Prognostic Signs and the Role of Operative Management in Acute Pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
56. Rabeneck L, Feinstein AR, Horwitz RI,Wells CK:A New Clinical Prognostic Staging System for Acute Pancreatitis. *Am J Med* 1993.