

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Birinci Genel Cerrahi Kliniği

AKUT PANKREATİT TANISINDA
ÜRİNER TRİPSİNOJEN - 2 KALİTATİF
ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ

Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi
Dr. Mert Mahsuni Sevinç

İSTANBUL - 2006

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Birinci Genel Cerrahi Kliniği

AKUT PANKREATİT TANISINDA
ÜRİNER TRİPSİNOJEN - 2 KALİTATİF
ÖLÇÜMÜNÜN DEĞERİ

Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi
Dr. Mert Mahsuni Sevinç

Bölüm Başkanı : Doç. Dr. Acar Aren
Tez Danışmanı: Dr. Erhan Ayşan

İSTANBUL - 2006

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Mert Mahsuni Sevinç

ÖZ GEÇMİŞ

1976 Sivas doğumluyum. Üniversite öncesi eğitimimi Bursa'da tamamladım.

1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesine başladım. 2000 yılında mezun oldum.

2002 yılında SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniğinde, Genel Cerrahi Uzmanlık eğitimine başladım. Bu süre içinde 15 adet kongreye, 10 adet sempozyuma, 11 adet bilimsel eğitim kursuna katıldım..

Bir adet yurtdışı, yedi adet yurtiçi bilimsel makalem yayınlanmış olup ulusal ve uluslararası kongrelerde yaptığım sunumlarla birlikte toplam bilimsel yayın sayım 66'dır.

Türk Tabipler Birliği İstanbul Tabip Odası, Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği, Ulusal Endoskopik ve Laparoskopik Cerrahi Derneği, Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, İstanbul Cerrahi Derneği ve Türk Cerrahi Derneği üyesiyim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHSEL BİLGİ.....	2
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	4
2.3. HİSTOLOJİ	5
2.4. ANATOMİ.....	5
2.4.1. PANKREASIN BÖLÜMLERİ	6
2.4.2. PANKREAS DAMARLARI.....	6
2.4.3. PANKREASIN LENFATİKLERİ	7
2.4.4. PANKREASIN SİNİRLERİ	7
2.4.5. PANKREAS KANALLARI.....	7
2.5. PANKREAS FİZYOLOJİSİ	11
2.6. PANKREAS HASTALIKLARI	13
2.7. PANKREATİTLER.....	13
2.7.1. AKUT PANKREATİT	13
2.7.1.1. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRMALARI.....	14
2.7.1.2. ETYOLOJİ.....	14
2.7.1.2.1. BİLİER PANKREATİT	15
2.7.1.2.2. ALKOLİK PANKREATİT	15
2.7.1.2.3. POSTTRAVMATİK PANKREATİT	15
2.7.1.3. PATOGENEZ.....	16
2.7.1.3.1. SIVI-ELEKTROLİT DEĞİŞİKLİKLERİ	18
2.7.1.3.2. KARDİOVASKÜLER SİSTEM	18
2.7.1.3.3. SOLUNUM SİSTEMİ.....	18
2.7.1.3.4. ÜRİNER SİSTEM.....	19
2.7.1.3.5. METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER	19
2.7.1.3.6. DİĞERLERİ.....	19
2.7.1.4. PATOLOJİ.....	20
2.7.1.4.1. AKUT ÖDEMATÖZ PANKREATİT	20
2.7.1.4.2. AKUT NEKROTİZAN PANKREATİT	21
2.7.1.5. KLİNİK BULGULAR	21
2.7.1.6. TANI.....	24
2.7.1.6.1. LABORATUAR YÖNTEMLERİ.....	24
2.7.1.6.2. RADYOLOJİK YÖNTEMLER.....	26
2.7.1.7. PROGNOZ.....	32

2.7.1.8. TEDAVİ.....	36
2.7.1.8.1. CERRAHİ DIŐI TEDAVİLER	36
2.7.1.8.2. CERRAHİ TEDAVİ	39
2.7.1.9. AKUT PANKREATİT KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİSİ.....	41
2.7.1.9.1. SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR.....	41
2.7.1.9.2. LOKAL KOMPLİKASYONLAR.....	42
2.7.2. KRONİK PANKREATİT	43
3. LİTERATÜR BİLGİSİ	46
4. MATERYAL VE METOD	49
5. SONUÇLAR.....	51
6. TARTIŞMA.....	56
7. ÖZET	59
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	60
9. KAYNAKLAR.....	61

1. GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize; organizmada lokal, bölgesel ve sistemik yansımalara, komplikasyonlara yol açan bir klinik tablodur (1, 2).

Akut pankreatitli hastaların çoğunda, pankreasın interstisyel ödemi ile karakterize hafif formu vardır. Bu hastalarda pankreas, ödeme bağlı olarak boyutları artmış olarak görülür, nekroz ise sadece mikroskopik düzeyde ve hafiftir. Pankreatik veya peripankreatik belirgin nekroz gelişen hastalar ise ağır hastalardır (3, 4).

İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın patogenezindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 20 yılda, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibi patogenezdaki birçok faktörün, asiner hücreleri aynı etkilediği ve proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (5, 6, 7).

Akut pankreatite bağlı ölümlerin büyük kısmı septik komplikasyonlara bağlıdır (8).

Ayırıcı tanıda safra yolu hastalıklarının akut komplikasyonları, intestinal obstruksiyon veya iskemi, içi boş organ perforasyonu ve peptik ülser hastalığı unutulmamalıdır (9, 10).

Akut pankreatit teşhisinde altın standart geliştirilememiştir ve acil bir durumda tanı oldukça güçleşebilir. Amilaz ve lipaz ölçümü tanıda en başta gelen metoddur ancak bu enzimlerin spesifitesi düşüktür (12). Bilgisayarlı tomografi (BT) akut pankreatitin tanısında ve ciddiyetinin saptanmasında kullanılan en güvenilir metoddur. Ancak maliyeti, sınırlı sağlanabilirliği ve kontrast materyalinin yan etkileri nedeniyle BT her zaman uygulanmaz (13, 14). Son yıllarda özellikle Avrupa'da üriner amilazı saptayan strip test formunda pankreatit tanı testi ortaya çıkmıştır. Litre başına 2000 ünite gibi bir saptama limitinin oldukça düşük bir sensitiviteye yol açacağı düşünülmüştür (15).

Yine son yıllarda ortaya çıkan bir diğer tanısal test ise üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümüdür.. Tripsinojen iki temel izoenzim halinde bulunur, tripsinojen-1 (katyonik) ve tripsinojen-2 (anyonik). Tripsinojenin pankreas içinde prematür bir aktivasyonunun akut pankreatit patogenezinde çok önemli rol oynadığı düşünülür. Enflamatuar süreç aynı zamanda sirkülasyona sızmasına neden olur ve bu şekilde tripsinojen-2 düzeyleri hem idrar hem de serum da artar (16).

Bu çalışmada, akut pankreatit tanısında daha güvenilir, hızlı, ucuz ve pratik bir çözüm olabileceği düşünülerek idrarda tripsinojen-2'nin kalitatif ölçümünün (Actim pankreatit ®, Medix Biochemica, Kauniainen, Finlandiya) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHSEL BİLGİ

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (17). İlk kez 1579 tarihinde Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır (18). 1856 yılında Ancelet, akut pankreatit, pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlamasını yapmıştır (18).

Pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte edilerek deneysel pankreatit oluşturulması ilk kez 1856'da Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir (19, 20). Nikolas Senn 1856'da akut pankreatitin farklı formlarının klinikopatolojik tanımlamasını yaparak, pankreatik gangren ve pankreatik abse tedavisinin cerrahi olabileceğini göstermiştir (18, 21). 1887'de Friedreich alkolle akut pankreatit arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (19). 1889 yılında Reginald Fitz akut pankreatit ve komplikasyonlarının patofizyolojisini yayınlamıştır (20).

1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla, koledok ve Wirsung anatomisini ve bunların obstruksiyonun pankreatite neden olduğunu göstermiştir (19, 21).

İlk defa Elman 1929'da serum amilaz düzeyi ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi göstermiştir (19). 1940'lardan sonra biyokimyasal parametreler daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve akut pankreatitin karın ağrılarının sık rastlanan sebeplerinden birini oluşturduğu gözlenmiştir (19, 22). Merlin K. Duval 1954'de pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı kronik pankreatit tedavisinde kaudal pankreatikojejunostomi tekniğini uygulamıştır. 1958 yılında Puestow, Dual'in çalışmasını geliştirerek bir grup kronik pankreatitli hastada longitüdinale pankreatikojejunostomi yapmıştır (22).

Charles Fry ve arkadaşları %95 distal pankreatektomi yaptıkları bir grup hastayı yayınlamışlardır. Bu hastalarda ağrı belirgin oranda gerilerken, hastaların tamamında insüline bağlı diyabet gelişmiştir (24).

1984'te Sanfey ve arkadaşları exvivo perfüze köpek pankreasında çeşitli deneysel akut pankreatit modelleri geliştirerek, serbest oksijen radikallerini elimine eden süperoksidad dismutaz ve katalaz enzimlerinin akut pankreatit gelişimine karşı koruma sağladığını bildirmiştir (23).

Akut pankreatit tedavisinde 20.yy'ın ilk yarısında cerrahi tedavi öne çıkmıştır. Bu yıllarda akut pankreatitin tanısı primer klinik bulgulara dayandığı için ağır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyon uygulanmaktaydı. Bu vakaların yaşam süreleri oldukça kısa olmaktaydı. İkinci yarıda cerrahi yaklaşım terk edildi.

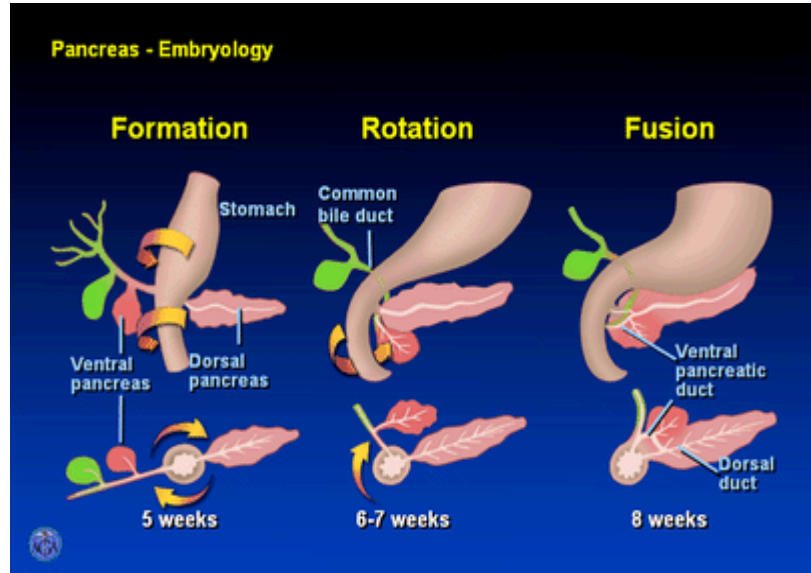
1980'lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi ve C reaktif protein ile nekrotizan pankreatitin cerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafından yeni bir cerrahi yaklaşım geliştirildi. Beger geniş rezeksiyondan ziyade nekrotik dokuların debritleme yöntemini sorguladı (25).

1989'dan başlayarak uzun prospektif çalışmalar yapılmaya başlandı. Ödematöz pankreatitli ve steril nekrotizan pankreatitli hastalar cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edildi. Sadece iğne aspirasyonunda bakteri pozitif olanlar ameliyat edildi. Bu çalışmalarda pankreatik nekrozun kesin cerrahi endikasyon olmadığı anlaşıldı. Bu şekilde % 90-95 başarı elde edildi (25).

1992 Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak son bir kez tanımlanmıştır (4).

2.2. EMBRİYOLOJİ

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sağa döner ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle birleşir. Daha sonra duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve processus uncinatus ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsal pankreastan çıkar. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur. Küçük bir kısım aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (26-28) (Resim-1).



Resim 1: Pankreasın embriyolojik gelişimi

2.3. HİSTOLOJİ

Pankreas 60-160gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Dıştan gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın dış salgı ünitesi (ekzokrin ünitesi) birleşik tübüloalveoler biçimli olup saf seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur.

Pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan kanala Wirsung kanalı, başın bir bölümünün salgısını toplayan kanala ise Santorini kanalı adı verilir. Her iki kanal da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşeli olabilir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alabilir.

İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz ve amilaz'dır. Salgı başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirken interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafında üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (26, 28).

2.4. ANATOMİ

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90gr ortalama 15-20cm uzunluğunda, 3cm eninde ve 1-1.5cm kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (Resim- 2).

2.4.1. PANKREASIN BÖLÜMLERİ

Pancreas anatomik olarak baş, uncinata process, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılır.

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, vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

Processus Uncinatus: Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte uncinata process superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Uncinate process her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

Boyun: Pankreasın görece daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven bulunur. Genişliği ortalama 2cm'dir.

Gövde: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal 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, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve görece mobildir.

2.4.2. PANKREAS DAMARLARI

Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir (Resim-3).

Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür (Resim-3).

2.4.3. PANKREASIN LENFATİKLERİ

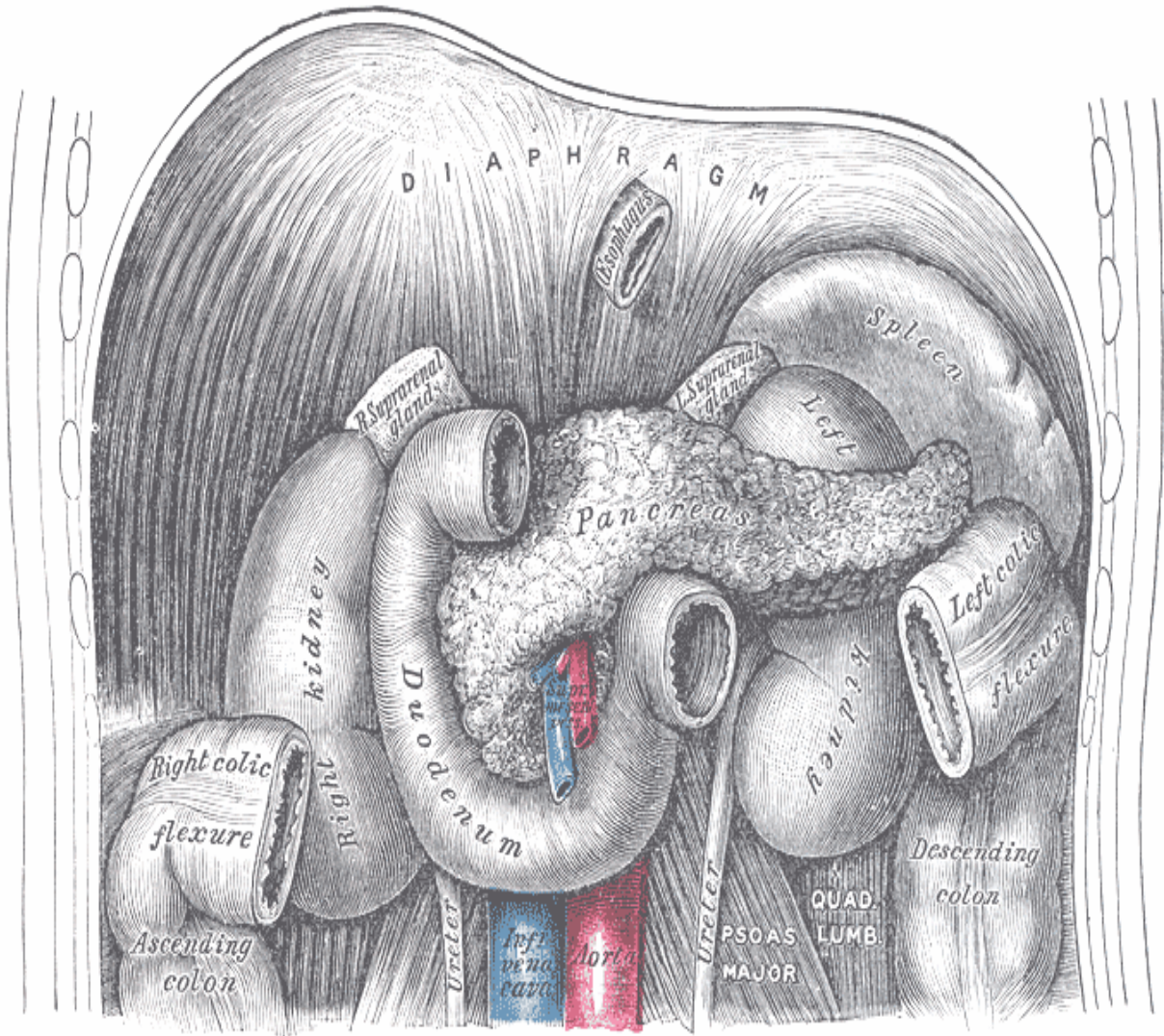
Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir (Resim-4).

2.4.4. PANKREASIN SİNİRLERİ

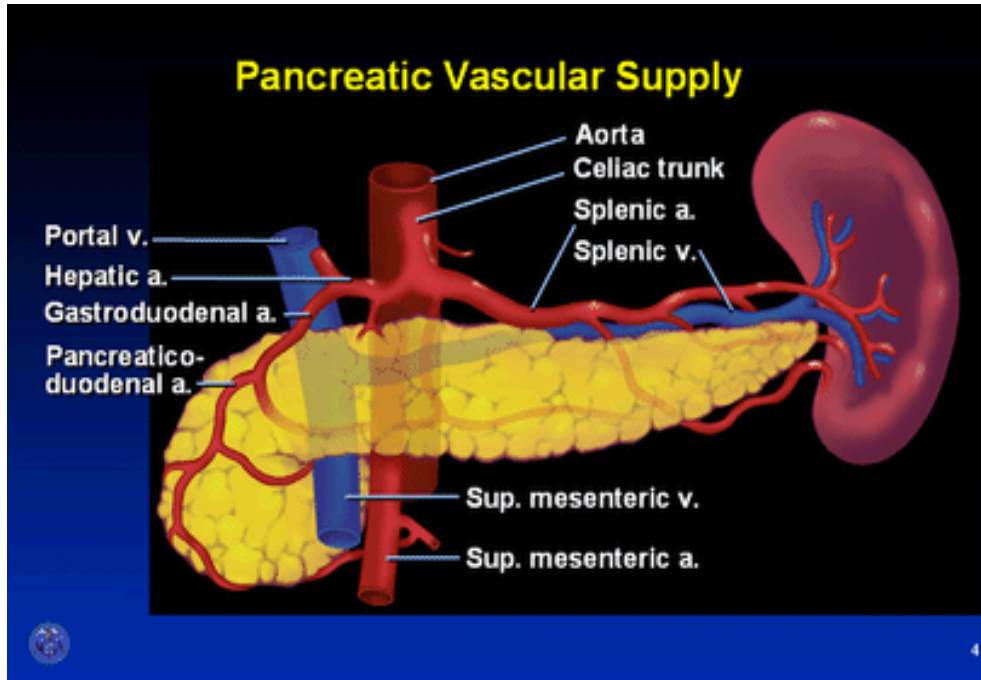
Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (Resim-5).

2.4.5. PANKREAS KANALLARI

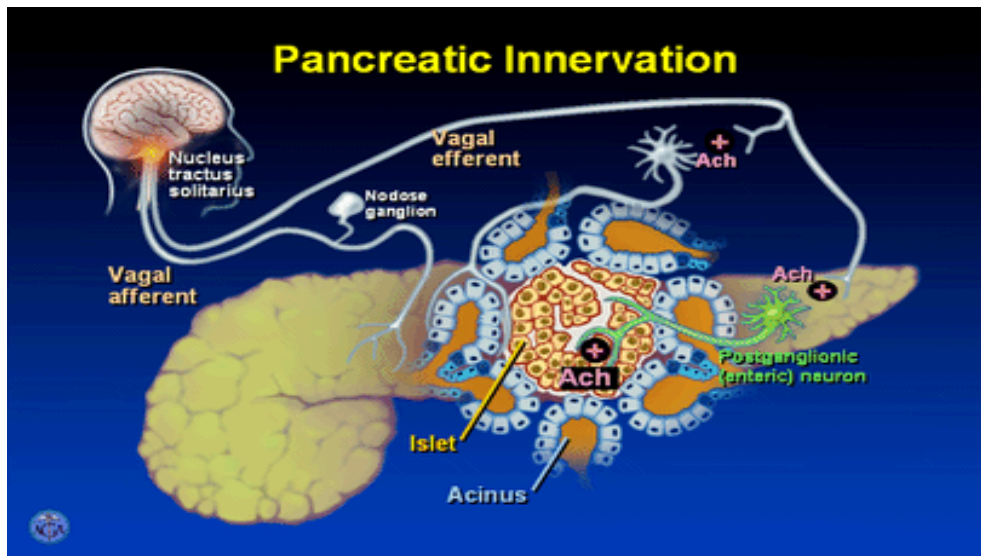
Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20cm uzunluğunda 3-3.5mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. % 30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır (Resim-6). % 10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur (29, 30, 31).



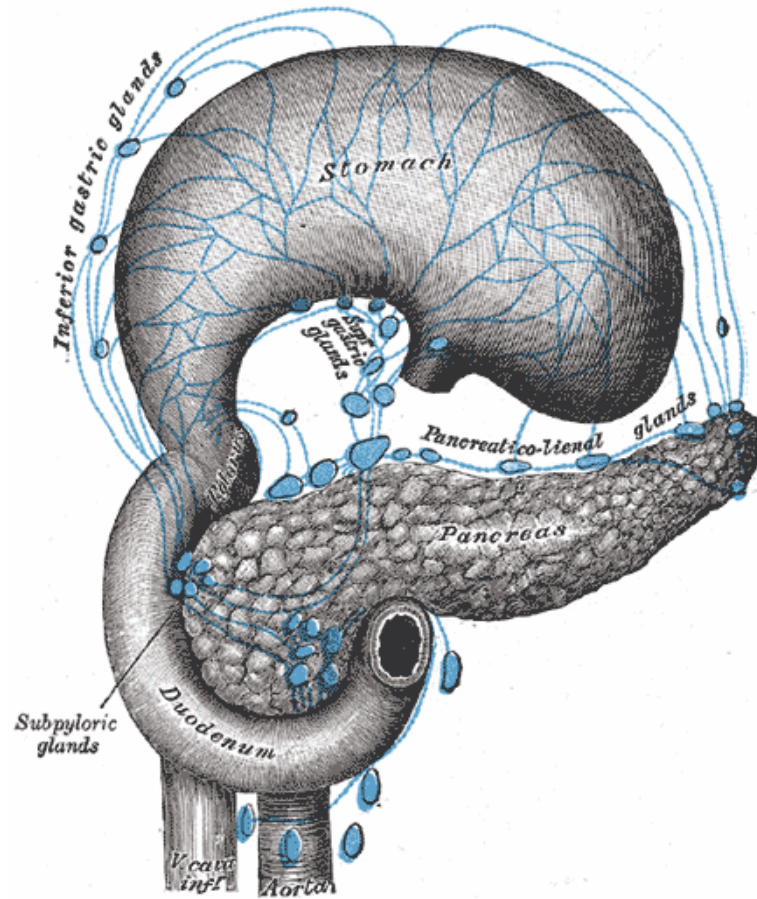
Resim 2: Pankreasın komşulukları



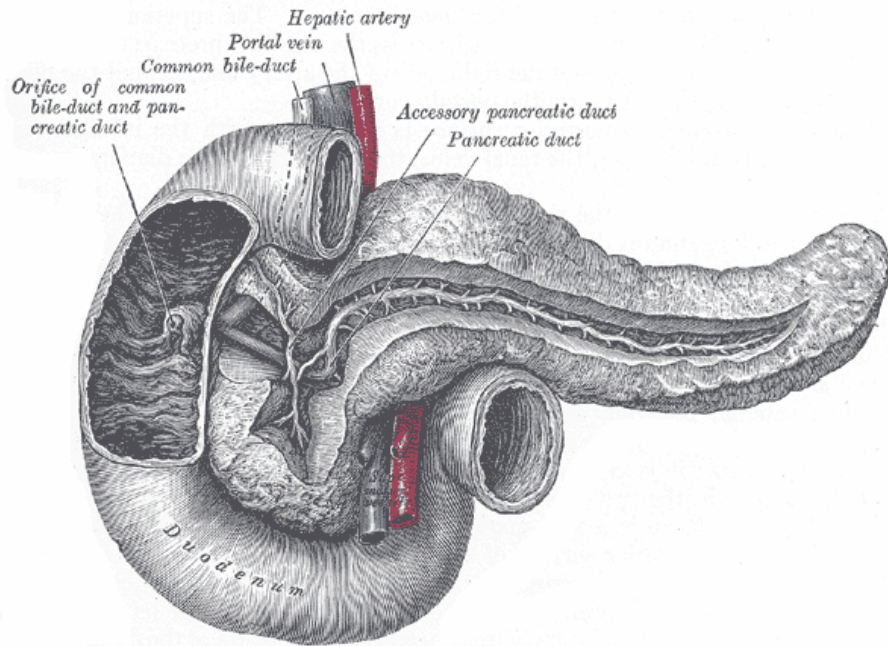
Resim 3: Pankreasın damarsal yapısı



Resim 4: Pankreasın sinirleri



Resim 5: Pankreasın lenfatik drenajı



Resim 6: Pankreas kanalları

2.5. PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

- BETA hücreleri: Adacıkların % 60-80' ini oluşturur ve insülin salgırlarlar.
- ALFA hücreleri: Adacıkların %10-20' sini oluşturur ve glukagon salgırlarlar.
- DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10' unu oluşturur ve somatostatin salgırlarlar (32).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8.0- 8.3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı 20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar Na ve K olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise Cl ve Mg'dur. Ekzokrin salgının akım hızı artıkça HCO₃ konsantrasyonu artarken, Cl azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar.

Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını senzimler ve proenzimler oluşturur. Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi. Proteolitik enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükeoz'dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitleri parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzim ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlarlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için , tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanır, pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir (33).

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreatit enzimlerden çok aktif hale geçmiş polimorfo nüveli lökositlerden salınan oksidan moleküler olduğu düşünülmektedir.

Lökositlerden ortaya çıkan mediyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmaz. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini arttırır. Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler, interlökin-1 (IL-1) ve TNF (tümör nekroz faktör) alfadır. Ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest radikaller, akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar. IL-1 ve TNF-alfa infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurlar. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvarı geçirgenliğini arttırıp ödem ve trombüs oluşumuna yol açarlar. Bu da pankreas mikrosirkülasyonunu bozar. Pankreatitin derecesi ile mikrosirkülasyonunu düzeltmeye yönelik olarak dekstranla hemodülyasyonun asinüslarda nekrozu azalttığı ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinler etkinliğinin azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabilmiş, sağkalım uzamıştır (34).

Pankreasın ekzokrin salgısı, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Sinirsel uyarılardan N. Vagus sorumludur. Direkt vagal uyarı enzimden zengin düşük volüm pankreatik salgıya neden olur. N.vagus aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak egzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal kontrolde, sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Bu iki hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer bazı hormonlar da az miktarda etkiye sahiptir.

2.6. PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreas hastalıkları beş temel başlıkta incelenebilir:

- 1- Pankreatitler (akut ve kronik)
- 2- Pankreas kistik hastalıkları
- 3- Pankreas kanserleri
- 4- Pankreas travmaları
- 5- Adacık hücre tümörleri

Bu çalışmanın konusu akut pankreatitler olduğu için bu hastalıklar içinde sadece akut pankreatite ait bilgiler verilmiştir. Konuyla ilgili olduğu için kronik pankreatite de kısaca değinilmiştir.

2.7. PANKREATİTLER

Pankreatitler akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Bu çalışmanın konusu akut pankreatitlerle ilgili olduğu için burada ağırlıklı olarak akut pankreatit tartışılacaktır.

2.7.1. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, enzim aktivasyonu, interstisyel sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesi sonucu oluşan (otodigesyon), sık görülen ve bakteriyel olmayan, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösteren bir hastalıktır. Lokal ve sistemik komplikasyonlara yolaçarak sepsis ve/veya şok sonucu mortalite ile sonlanan olgular azdır.

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının % 80'inden sorumludur. Tüm bu nedenler içine kolelitiazis en sık nedendir. ERCP işlemi uygulanmış hastaların %2-5'inde de işlemin kendisi akut pankreatite neden olmaktadır. Hastalığın dağılımında cinsiyet farkı yoktur. Bugün için hastalığın insidansında artış bildirilmektedir (4, 35).

Akut pankreatit klinik olarak hafif ve ağır pankreatit şeklinde ayrılırken, morfolojik olarak ise ödematöz ve nekrotizan olarak da sınıflandırılmaktadır. Klinik tablo hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüm gibi çok ağır komplikasyonlar içeren tablolara kadar değişebilir. Hastalık çoğunlukla hafif ve orta şiddette seyrederek. Bu hastalarda hastalık genelde kendini sınırlar ve destek tedavileri ile iyileşir. Tüm akut pankreatitli olguların %20-30'unda ise nekroz gelişmektedir (36). Sekonder pankreatik enfeksiyonlar akut nekrotizan pankreatitli hastalarda %40-70 oranında gelişmekte olup mortalitenin en sık nedenidir (37, 38). Enfekte nekroz %50 oranında mortalite riskini beraberinde getirmektedir. Nekrotik pankreas dokusunun enfekte olma insidansı birinci haftada % 24 düzeyinde seyrederken üçüncü haftada %70'i aşmaktadır. Bu nedenle, nekrotik pankreas dokusunun enfekte olmasının engellenmesi mortaliteyi azaltabilecek önemli bir hedefdir (39).

2.7.1.1. AKUT PANKREATİT SINIFLANDIRMALARI

Akut pankreatit günümüzde iki sınıflandırmayla tanımlanmaktadır: Görece eski olan Beger ve yeni olan Atlanta (Tablo-1)

Bazı otörler Beger sınıflamasının daha efektif olduğunu savunarak halen bunu kullanmakta, bazılarıysa artık sadece Atlanta sınıflamasını kriter almaktadır. Aslında her iki sınıflama arasında belirgin bir fark yoktur. Atlanta sınıflamasının literatüre kattığı tek yenilik 'hafif' ve 'ağır' terimleridir (96).

Beger Sınıflaması	Atlanta Sınıflaması
1- Ödematöz tip	1- Hafif tip
2- Nekrotizan tip	2- Ağır tip
a) Steril	a) Steril
b) İnfekte	b) İnfekte
3- Pankreas Absesi	3- Pankreas Absesi
4- Pseudokist	4- Pseudokist
	5-Peripankreatik Sıvı

Tablo-1: Akut Pankreatit Sınıflamaları

2.7.1.2. ETYOLOJİ

Ülkemizde konuyla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte mevcut olan çalışmalar bilier pankreatitin daha sık olduğunu göstermektedir. ABD ve Avrupa'da vakaların % 90'ında alkol ve safra yolları hastalıkları sorumlu tutulmaktadır. Etiyolojide rol oynayan nedenler tablo-2'de verilmiştir (4, 40).

2.7.1.2.1. BİLİER PANKREATİT

ABD’de akut pankreatitlerin yaklaşık % 40’ı safra kesesi ve koledok taşları ile birlikte görülmektedir. Ülkemizde ise bilier pankreatit daha sık görülür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut pankreatitli hastaların retrospesifik incelemesi sonucunda, bilier pankreatit oranı % 80’nin üstünde bulunmuştur. Geri kalan akut pankreatit hastalarının çoğunluğunu alkol, idiyopatik ve ilaçlara bağlı gelişen vakalar oluşturmaktadır. Toplum bilier pankreatitli hastaların %85-94’ünde safra kesesinde taş saptanmıştır. Bu çalışmada akut pankreatit olarak takip edilen 175 hastanın 36 tanesinde şiddetli pankreatit formu gelişmiş (Ranson kriteri >3, organ hasarı, pankreatik nekroz, pseudokist ve abse gelişimi şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmiş) ve hastalara ERCP uygulanmıştır (41).

Distal koledoktaki taşların ampulla Vateri bölgesinde pankreatik kanalı geçici olarak tıkadıkları zaman pankreatite yol açtıkları düşünülmektedir. Bir teoriye göre taşın pankreas kanalını tıkaması ile kanal içi basınç artmakta, ductus ve asinüslerde yırtılmalar olmakta ve bunun sonucunda da otodijesyon olayı başlamaktadır (4, 42). Bu mekanizmayı destekleyen çeşitli çalışmalarda da, akut pankreatitli hastaların % 90’ının gaitasında safra taşları gösterilmiştir. Bu çalışma idiyopatik akut pankreatit olarak takip edilen pankreatitlerin büyük çoğunluğunun bilier nedenli olduğunu göstermiştir (43).

2.7.1.2.2. ALKOLİK PANKREATİT

Kronik alkolizm pankreatitin en önemli nedenlerindedir. Alkolün akut pankreatite nasıl yol açtığı bilinmemektedir. Ancak pankreatitin, alkolün ya da metabolitlerinden birisinin direkt yada indirekt toksik etkisine bağlı olması muhtemeldir. Pankreas ekzokrin salgıda oluşturduğu değişikliklerle pankreatik kanalda çökeltilere, salgıda artışa, Oddi sfinkterinde spazma ve asiner bölgede toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir. Böylece pankreatik kanalda basınç artmakta ve küçük kanallar rüptüre olmaktadır. Ayrıca pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırdığı ve nidus oluşumuna yol açarak daha sonra kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir (44).

2.7.1.2.3. POSTTRAVMATİK PANKREATİT

Postoperatif pankreatitler, klinikte saptanan pankreatitlerin yaklaşık %8’ini oluşturur. Bunları safra yolları, özellikle Oddi sfinkteri üzerinde yapılan ameliyatlardır. Kolesistektomi sonrası görülen akut pankreatit ataklarının nedeni, büyük olasılıkla ameliyat sırasında koledoğa kaçan ve oradan da Oddi sfinkterine giden bir taştır. Transduodenal sfinkterotomi veya sfinkteroplasti yapılan hastalarda, pankreas kanalının hasar görmesi veya tıkanması sıklıkla akut pankreatitte neden olmaktadır. Duodenal ülser nedeniyle subtotal gastrektomi ve Billroth 2 tipi gastrojejunostomilerin çok yapıldığı 1940–1960 yılları arasında, postoperatif pankreatitler oldukça yüksek oranda görülmekteydi. Gerek pankreasa penetre olmuş ülser girişim, gerekse gastrojejunostomi kaçakları akut pankreatit nedeni olabilmekteydi. Splenektomi esnasında pankreas kuyruğunun yaralanması akut pankreatiti başlatan bir neden olabilir (45).

Metabolik	Mekanik	Vasküler	İnfeksiyöz
Alkol	Kolelitiazis	Postoperatif	Kabakulak
Hiperlipoproteinemi	Postoperatif	Periarteritis nodosa	Koksaki virüs enf.
Hiperkalsemi	Posttravmatik	Atero-embolizm	
İlaçlar ve toksinler	ERCP	İmmünolojik	
Tiazid diüretikler	Pankreatik kanal obstr.		
Furosemid	Duodenum obstr.		
Kortikosteroidler	Tümörler		
Gebelik	Askariasis		
Üremi			
Hipotermi			

Tablo 2: Akut pankreatitte etyolojik faktörler

2.7.1.3. PATOGENEZ

Akut pankreatit, patogenezi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde en çok kabul gören görüş, pankreas içindeki inaktif proenzimlerin, aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayıdır. Bu enzimler ya doğrudan beze zarar verirler ya da oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şoka, respiratuvar distrese, böbrek yetmezliğine, kardiyak aritmilere ve ölüme neden olurlar (44). Pankreas enzimlerinin özellikleri ve pankreas üzerine etkileri tablo-3 de gösterilmiştir.

ENZİM	AKTİVASYON YOLU	BİOKİMYASAL ETKİLER	PANKREASTAKİ PATALOJİLER
Tripsin	Enterokinaz Otojen Katepsin B	Proteolizis Proenzimlerin aktivasyonu	Ödem Likefaksiyon Nekroz Kanama
Kimotripsin	Tripsin	Proteolizis	Ödem Kanama
Elastaz	Tripsin	Elastolizis	Kanama
Kallikrein	Tripsin	Kinin açığa çıkışı	Ödem
Fosfolipaz	Tripsin	Lipofosfolipid oluşumu	Nekroz
Lipaz	Safra asitleri	Trigliseridlerin ayrışması	Nekroz

Tablo 3: Pankreas enzimlerinin özellikleri ve pankreas üzerine etkileri

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, dekonjuge safra tuzlarını ve lesitini içinde barındırır. Pankreatik sıvıda bulunan fosfolipaz A lesitini içinde barındırır. Pankreatik sıvıda bulunan fosfolipaz A lesitini izolesitine çevirir. Pankreatik hasarın altında bu mekanizmanın yattığı savunulmaktadır (45). Akut pankreatit geçirmiş hastaların radyolojik incelemelerinde %52-67 oranında, safra yolunun pankreas kanalına geçtiğinin gösterilmiş olması bu teoriyi desteklemektedir.

Obstrüksiyon – Sekresyon Teorisi: Hayvanlarda deneysel olarak pankreatik kanalın tam obstrüksiyonu ödematöz pankreatite yol açmaktadır. Kısmi obstrüksiyon da pankreatik hipersekresyona yol açarak ağır pankreatit oluşturmaktadır. Bu teori daha çok biliyer ve alkolik pankreatitin oluş mekanizmasını açıklar (45)

Duodenal Reflü: Deneysel olarak hayvanlarda, duodenal içeriğin ampulla Vateri'den pankreatik kanal reflüsünün pankreatit oluşturduğu gözlenmiştir. Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda Oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler pankreas kanalını geçerek akut pankreatit oluşturabilirler. Bunun klinikteki örneği subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda, postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerdir (45).

Pankreatik Kanal Permeabilite Artışı: Serbest oksijen radikalleri üreten bazı maddelerin, pankreatik kanalın geçirgenliğini arttırarak pankreatite yol açtıkları saptanmıştır (45).

Akut pankreatitte multisistemik toksik bir tablo vardır. Hastaların % 20'sinde pulmoner, kardiyovasküler ve renal disfonksiyon başta olmak üzere pankreatik komplikasyonlar gelişir. Sıvı elektrolit değişiklikleri, damar içi volümde, özellikle plazma kaybı nedeni ile azalmanın olmasına bağlanmıştır. Akut pankreatitin başlaması ile birlikte, pankreasın çevresine ve retroperitoneal mesafeye sıvı sekestrasyonu oluşur (4, 46).

2.7.1.3.1. SIVI-ELEKTROLİT DEĞİŞİKLİKLERİ

Dolaşan kan miktarı, intravasküler alandan fazla miktarda plazma kaybı nedeniyle azalır. Bu kayıplar sistemik olmakla beraber daha çok retroperitoneal bölgeye olur. Kusmalar ve nazogastrik aspirasyon dolayısıyla ilave sıvı kayıpları oluşur. Böylece hipovolemiyle beraber önemli elektrolit kayıpları da oluşur (32).

2.7.1.3.2. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Hipovolemiden dolayı hipotansiyon, taşikardi ve periferik direnç artışı meydana gelir. Aktive olmuş kininler (bradikinin, kallidin) vazodilatasyona ve vasküler permabilitenin artmasına neden olurlar. Vazoaktif prostoglandinler kininlerin etkisini daha da artırırlar. İntravasküler volümün intraabdominal alana deplasmanı, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve pankreastan salınan myokardial depresan factor etkisi ile kollapsa kadar gidebilen kardiyovasküler değişiklikler meydana gelir (32).

2.7.1.3.3. SOLUNUM SİSTEMİ

Hemoglobinin oksijen taşıma yeteneği bozulmuştur. Hafif seyirli durumlarda yalnızca parsiyel oksijen basıncı düşük olabilir. Şiddetli olgularda ise; aktive olmuş tripsinin oluşturduğu fibrin mikroembolileri ve kinin aktivasyonu sonucu pulmoner damarlar tahrip olur. Lesitinaz surfaktan yapımını bozarak alveoler kollapsa neden olur. Pulmoner serbest yağ asitleri açığa çıkararak alveolar membranı tahrip eder. Aktive olmuş C5, nötrofilleri aktive ederek pulmoner kapillerde endotel harabiyetine neden olur. Neticede toksik etkiler akciğerlerde infiltrasyona ve ileri aşamada adult respiratuar distress sendromuna (ARDS) neden olur. Azalmış diffüzyon kapasitesi, azalmış inspirasyon volümü ve akciğer compliansı sonunda ciddi hipoksi gelişebilir. Ağır pankreatit olgularında ilerleyen pulmoner yetersizlik ve plevral effüzyonlar gelişir (32).

2.7.1.3.4. ÜRİNER SİSTEM

Hipovolemi, böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir. Ayrıca glomerüllerde biriken fibrin parçacıkları ve fibrinojen böbrek yetersizliğinin diğer sebebidir. Akut pankreatitli hastalarda % 23 akut böbrek yetmezliği, % 80 proteinüri, lökositüri, % 88 oligüri gelişebilir. Renal değişikliklerden, hipovolemi, dolaşımdaki toksik maddelere bağlı renal hiperkoagülabilitate ve tripsin etkisiyle renin-angiotensin sisteminin aktive olması sonucu gelişen olaylar sorumlu tutulmaktadır (32).

2.7.1.3.5. METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Hipokalsemi, akut pankreatitli olguların % 30-60'ında görülür. Hipokalsemik tetani nadiridir. Hipokalsemi etiyojisinde, kalsiyum bağlayan albümin düşüklüğü, nekrotik dokuya kalsiyum göçü, pankreastan glukagonun aşırı salgılanması sonucu tirokalsitonin artışı, artmış parathormona (PTH) end-organ cevapsızlığı ve/veya PTH'n proteinlerce parçalanıp etkisiz hale getirilişi, hipomagnezemi, serbest yağ asitleri ile albümin kompleksine kalsiyum afinitesinin fazla olması öne sürülen hipotezlerdir.

Akut pankreatit seyrinde %15-50 olguda orta derecede hiperglisemi meydana gelir. Diabetik ketoasidoz nadirdir. Hiperglisemide hipoinsülinemi yanında hiperglukagonemi ve hipertrigliserideminin de rolü vardır. Ayrıca % 1-5 hipoglisemi de gelişebilir (32).

2.7.1.3.6. DİĞERLERİ

Koagülasyon anormallikleri: Akut pankreatitte minimal trombus oluşumundan şiddetli dissemine intravasküler koagülopatiyeye (DİC) kadar değişen koagülasyon patolojileri oluşur.

Ensefalopati: Dezoryantasyon, konfüzyon, ajitasyon ve halusinasyonlarla seyreden ensefalopati tablosu gelişebilir. Hipoksemi, elektrolit bozukluklar, enzimler özellikle fosfolipaz A bu tablodan sorumlu tutulmaktadır.

Artrit, kemik ve deri lezyonları: Eritema nodozum benzeri lezyonlar, poliartrit, meduller nekroz ve küçük osteolitik lezyonlar gelişebilir. Periferik lipazın oluşturduğu yağ nekrozu sonucunda bu tablonu oluşturduğu düşünülmektedir.

Anjiopatik retinopati: Şiddetli vakalarda nadiren yumuşak eksudalar, mum alevi şeklinde kanamalar ve ani körlükle seyreden retinopati saptanmıştır (Purthorpe's anjiopathic retinopathy). Bu gelişmelerin komplemanın indüklediği lökoagregatlara bağlı olduğu düşünülmektedir (32, 47, 48).

2.7.1.4. PATOLOJİ

Akut pankreatit seyrinde ilk değişiklikler, pankreasın interstisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PNL infiltrasyonu şeklinde başlar. Asiner hücreler sağlamdır. İnterstisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değişiklikler oluşur. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. Olguların %70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir. Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktive elastaz nedeniyle tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. 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 olarak büyüyebildikleri gibi, komşu organlara bası yapacak şekilde herhangi bir yönde büyüyebilirler. Aktive olmuş pancreas enzimleri ve inflamatuvar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı kolleksiyonu olur. Bu sıvı en sıklıkla omentum minusta olmak üzere intraperitoneal (asit), diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral efüzyon) olabilir. Nekrotik materyel ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonlar enfekte olması sonucu pankreas abseleri meydana gelebilir. Pankreas abseleri, enfekte psödokistler ve enfekte nekrozu ayrı histopatolojik durumları temsil ederler.

Pankreatit seyrinde uzak organ ve doku lezyonları da gelişebilir. Bunlar subkutan ve intramedüller osseoz, yağ nekrozu, aseptik epifizyel nekroz veya eklem sinoviasını içeren aktive olmuş pankreatik lipaza bağlı olduğu, deneysel olarak gösterilmiştir.

Akut pankreatite neden olan olay ne olursa olsun tablo aynıdır. Patolojik olaylar tanımlanırken iki gruba ayrılarak incelenmektedir.

2.7.1.4.1. AKUT ÖDEMATÖZ PANKREATİT

Makroskopik olarak, gland büyük, çevredeki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli, sertçe yağ nekrozu alanları dikkati çeker. Ancak ödematöz pankreatitte yağ nekrozu fazla değildir ve çok defa mikroskopik düzeyde kalır. Genellikle karın içinde açık pembe renkli bir sıvı vardır. Nekroz görülmez.

Mikroskopik olarak pankreas lobülleri cam gibi bir görünüm almıştır ve içleri inflamatuvar hücrelerle, özellikle PNL ile doludur. Asiner hücreler genellikle bozulmamıştır. Ultrastrüktürel incelemede asini hücrelerinin lümen kenarındaki mikrovillilerin kaybolduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin bozulduğu görülür. Enzimleri depolayan zimojen granülleri membranları sağlam olup büyüklük ve dansiteleri normaldir. Kapiller ve lenfatikler genişlemiş olabilir, ancak tromboz görülmez.

2.7.1.4.2. AKUT NEKROTİZAN PANKREATİT

Makroskopik olarak gland şişmiş ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda, duodenum, kolon ve mide gibi komşu organlarda belirgin ödem vardır. Karın üst bölümünde yaygın yağ nekrozları saptanır. Pankreatitin ağırlığı ile pankreas boşluğunda kirli kahverengi-siyah renkli bir sıvı bulunur. Retroperitoneal bölgede, ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır.

Mikroskopik olarak pankreasın tümü nekroze olabileceği gibi, yer yer normal ve nekroze pankreas yanyana da görülebilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini bekleyen kapiller arteriol ve venüllerdeki tıkanmalardır. Prelobüler damarların tıkanmaları, nekroz için tipiktir. Nekroz alanlarının yanında, ödemli, mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (47, 49, 50, 51, 52).

2.7.1.5. KLİNİK BULGULAR

Akut pankreatitte, hastanın ilk ve en önemli şikayeti genellikle epigastriumdan başlayıp sırta doğru yayılan, kuşak tarzında ve çok şiddetli karın ağrısıdır. Ağrı devamlı olup künt ya da batıcı tarzdadır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder ve daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur.

Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen, abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede batın bulguları normal olan olgularda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Epigastrik hassasiyet, akut pankreatitin değişmez bir bulgusudur.

Bulantı ve kusma vakaların %80'inde vardır. Nazogastrik tüp takılması kusmanın devamını engeller.

Olguların %60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş varlığı infeksiyon olduğu anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığı; infekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylara bağlı olabilir. Periumblikal bölgede (Cullen belirtisi) (Resim- 7), Lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi) (Resim- 8), 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.

Hipokalsemik tetani nadir rastlanan (%1) ve kötü prognozu gösteren bir bulgudur. Subkutan yağ nekrozuna bağlı eritema nodosum benzeri lezyonlara hastalığın ileri evrelerinde rastlanabilir. İkter vakaların % 30'unda görülür. Akut antral gastrit ve duodenite bağlı minor mukozal kanamalar olguların % 20'inde görülür. Abse veya psödokistin gastrointestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena gelişebilir, ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek şiddette kanamaya neden olur.

Akut pankreatit olgularında, inflamatuvar olayın diafragmatik lenfatikler aracılığı ile toraksa geçmesi ve dolaşımdaki toksik maddelerin alveollerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular vakaların %20-40'ında görülür. Olguların 1/3'ünde solda daha sık olmak üzere her iki diafragma da yükselme, solda daha sık plevral effüzyon, akciğer alt loblarında infiltrasyon ve atelektazi, akut pankreatite eşlik eden bulgulardır. %20 ARDS gelişir ve hastalığın şiddeti ile paralel olup kötü prognoz işaretidir.

Hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen ölçülerde kardiyovasküler depresyon olabilir. %30-40 oranda görülen bu duruma; kusma ile sıvı kaybı, retroperitoneal alana plazmanın kaçıışı, atonik barsak lümeninde sıvının birikmesi ve hemorajiler neden olur.

Ağır pankreatitte %50 oranında psödokistler gelişir ve bunlar %30 oranında ele gelen kitle şeklinde kendini gösterir. Olguların %3-7'inde pankreas absesi gelişir. Pankreatik absenin mortalitesi %25-35 oranında olup, psödokist veya nekrotik alanların enfekte olması sonucu kabul edilir. Pankreas nekrozu bölgesel ya da yaygın, yüzeysel veya parankimal olabilir. Akut ataktan ortalama 7-10 gün sonrasına kadar nekroz yaklaşık %60 sterildir. Pankreas absesi geç komplikasyon olup 1-4 hafta sonra gelişir.

Hastaların %80'inde oligüri, proteinüri ve lökositüri görülebilir. %20-25 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum %50 fatal seyirlidir. Renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz nekrotizan pankreatitin fatal komplikasyonlarıdır (47, 49, 50, 53, 54).



Resim 7: Cullen belirtisi



Resim 8: Grey Turner belirtisi

2.7.1.6. TANI

Anamnez ve fizik muayene sonucu akut pankreatit tanısı genellikle akla gelse de birçok hastalıkta benzer bulgular vardır. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için laboratuvar testleri ve abdominal görüntüleme yöntemleri gereklidir. Tanıda kullanılan yöntemler şunlardır:

2.7.1.6.1. LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Akut pankreatit tanısında kullanılan çok sayıda biyokimyasal parametre mevcuttur.

Amilaz: Pankreatitli hastaların 3/4' ünde başlangıçta yükselerek 7-10 gün süreyle yüksek kalır. Zirve değerine 12-72 saat arasında ulaşır. Hassasiyet %75-92 ve özgünlüğü %20-60'dir. Akut ataktan 10 gün sonra devam eden yüksek amilaz düzeyi psödokist veya abse oluşumunu düşündürmelidir. Amilaz erken dönemde normale dönmesi, hastalığın düzelmekte olduğunu gösterebileceği gibi ağır pankreas hasarının belirtisi de olabilir (53, 55, 56).

Amilaz düzeyi ile hastalığın prognozu arasında bir ilişki yoktur. Alkole bağlı formlarda amilaz düzeyi normal olabileceği gibi hipertrigliseridemili hastalarda normal ya da düşük bulunabilir. Amilaz tayini ucuz ve pratik bir teknik olmasına rağmen pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Pankreas dışında tükrük bezi, over, meme, akciğer, karaciğer, ve ince barsak gibi organlarda da amilaz bulunmaktadır. Akut pankreatit dışında hiperamilazemiye neden olan bir çok hastalık vardır:

- Kronik böbrek hastalığı
- Tükrük bezi hastalıkları (infeksiyon, alkolizm, radyasyon, kanser)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Sindirim sistemi hastalıkları (koledok taşı, akut kolesistit, ulkus perforasyonu, intestinal obstruksiyon, akut apandiit, Crohn hastalığı, mezenter emboli)
- Diyabetik ketoasidoz
- Akciğer hastalıkları (pnömoni, pulmoner emboli, kanser)
- Jinekolojik hastalıklar (ektopik gebelik, over tümörleri)
- Kafa travmaları
- Makroamilazemi
- Prostat kanseri

Akut pankreatitli hastalarda serum amilazında önce yükselen idrar amilazı, 10 güne kadar yüksek kalabildiğinden değerli bir bulgudur. Daha hassas ve spesifik belirleyiciler araştırıldığında idrar amilazı ve amilaz klirensinin serum klirensine oranı bu seçeneklerden birisi olarak gündeme gelmiştir. Hastaların periton ve plevral sıvılarında amilaz değeri seruma göre 4-5 kat yüksek olabilir (53).

Lipaz: Trigliseritleri digliseritlere ve yağ asitlerine parçalayan sadece pankreastan değil karaciğer ve mideden de salgılanan bir enzimdir. Moleküler ağırlığı amilazinkine yakındır. Glomerüler filtrasyondan sonra tamamen emilir ve idrardada görülmez. Pankreatik lipaz ekzokrin asiner hücreler tarafından salgılanır, salgılandığı anda aktiflenir. Akut pankreatitli olgularda serum lipaz düzeyi %87 oranında yüksek bulunur. Amilazdan daha spesifiktir. Ancak akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu ve mezenter emboli gibi hastalıklarda da yükselebilir. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre devam ettiği için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir. Lipaz/Amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit tanısında kullanılabilir. Lipaz, alkolik pankreatitte biliyer pankreatite oranla, amilazdan daha fazla artış göstermektedir (53).

Elastaz 1: Elastaz 1, özgün elastolitik aktivitesi olan ve aynı zamanda hemoglobinin, kazein, fibrin ve albümini de yıkabilen bir enzimdir. Akut pankreatitteki başlıca vasküler lezyonlardaki rolü 1968'de tanımlanmıştır. Radyoimmünolojik yöntemlerdeki son gelişmelere kadar, plazmada dolaşan inhibitör kompleksler nedeni ile serum elastaz düzeyleri doğru olarak ölçülememekteydi (56). Elastaz 1, akut pankreatitli bütün hastalarda, pankreas kanseri olan hastaların çoğunda ve daha az olmak üzere pankreatitli hastalarda yüksek oranlarda saptanmaktadır. Bu enzimin dikkate değer olmasının nedeni amilaz, lipaz ve tripsine kıyasla daha uzun süre serumda yüksek oranlarda bulunmasıdır (56, 57). Elastaz 1 böbrek yetmezliği durumunda diğer proteazlara göre daha az etkilenmektedir. Plazma elastazının uzun süreli varlığı geç dönemdeki pankreatit hasarını göstermede özel olarak faydalıdır. Öte yandan, tripsin gibi elastazın da klinik önemi kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır (56).

Diğer parametreler: Kan şekeri, AST, ALT, alkali fosfataz, bilirubin düzeyi yükselmiş olabilir.

Hipovolemi nedeniyle hematokrit anlamlı olarak yüksektir. %50'den fazla hematokrit önemli miktarda sıvı kaybını gösterir ve acil sıvı resüsitasyonunu gerektirir.

Sıvı açığı sonucu prerenal azotemiye ya da akut böbrek yetersizliğine bağlı olarak, BUN ve kreatinin yükselebilir.

Serum kalsiyum düşüklüğü erken dönemlerde saptanabilir. Kalsiyum düşüklüğünün önemli nedeni albümin kaybıdır. Albümin yerine konulduğu takdirde serum kalsiyum düzeyi yükselir. İyonize kalsiyum kaybı daha geri plandadır. İyonize kalsiyum yağ nekrozu sahalarına kaybedilir.

Oksijen saturasyonu %90'dan azsa önemli bir hipoksemi var demektir ve arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır (4).

Methemalbumin tayini, tanıda ve özellikle prognoz tayininde önemlidir. Hemoglobinin nekroz dokusunda yıkılmasıyla ortaya çıkan hematinin albümine bağlanmasına bağlıdır (58).

Özellikle alkolikler olmak üzere bazı olgularda pankreatitin akut atakları esnasında aşikar hiperlipidemiye bağlı olarak serum süt görünümünde olabilir. Olayın mekanizması, pankreas kapiller dolaşımdaki fazla miktardaki toksik yağ asitlerinin lipazla serbestleşmesiyle olabilir. Trigliserid düzeyi 1700–2000 mg/dl bulunabilir. Serum kolesterolü normal yada hafif yüksek olabilir.

Akut atağın ilk gününden itibaren akut faz proteinlerinde artış saptanır. Bunlardan CRP düzeyi prognoz tayininde önemli bir testtir (59).

2.7.1.6.2. RADYOLOJİK YÖNTEMLER

Akut pankreatitte radyolojik incelemeler özellikle tanı, hastalığın yaygınlığı, komplikasyonların ciddiyeti ve prognoz tayininde belirleyici olarak kullanılmaktadır.

2.7.1.6.2.1. DÜZ GRAFİLER

Görece yeni tanı yöntemleri olan ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografiye rağmen konvansiyonel radyolojik yöntemlerin de akut pankreatit takibinde önemli rolü vardır.

Direkt karın grafisinde elde edilen bulgular;

- Retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kası ve böbrek) belirsizleşme ve sol çevresinde radyolüsen halka,
- Asite bağlı silik görünüm,
- Pankreasa komşu ince barsak ansındaki lokal ileusa bağlı “ Sentinel loop ” belirtisi,
- Transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı tranvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut- off belirtisi) (Resim –9).
- Paralitik ileusa bağlı seviyeli görünüm,
- Mezenter infarktüsü gelişmişse barsak duvarında parmakla basılmış gibi görünüm (thumb-printing),
- Perforasyona yolaçmış ise sağ subdiyafragmatik bölgede serbest hava varlığı,
- Kronik pankreatit sonucu pankreasta oluşan kalsifikasyonlardır.

Akciğer grafisi;

- Plevral effüzyon,
- Her iki diafragma da yükselme,
- Bazolateral diskoid atelektaziler,
- Plmoner ödem bulguları,

Baryumlu kontrast grafiler;

- Duodenal C lupta genişleme, mukozada ödem, rölyefte silinme,
- Papilla vaterideki büyümeye bağlı hemisferik dolma defekti,
- Basiya bağlı olarak mide boşalmasında gecikme,
- Pankreastaki ödem, psödokist ve abseye bağlı olarak midenin ön mediale itilmesidir (105).

2.7.1.6.2.2. ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi (USG), ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi ve gerekli görüldüğü sıklıkla tekrarlanabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. Bu avantajlara karşın olguların %25-40'ında gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememektedir. USG'nin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85 arasındadır. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, wirsung kanalında genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar USG bulguları olarak sayılabilir. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır (105).

2.7.1.6.2.3. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE MAGNETİK REZONANS

Bilgisayarlı tomografi (BT), akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan BT incelemesi ile nekroz (Resim-11), hemoraji ve vasküler yapılar gösterilebilmektedir. Dinamik kontrast BT (anjio-CT) akut pankreatit tanısı ve nekrozu göstermede son geliştirilen yöntemlerdendir. BT'nin safra yolları patolojisini göstermede USG'ye üstünlüğü yoktur. Akut pankreatitin BT'deki spesifik bulguları, hastalığın derecesine bağlıdır. Hafif olgularda, BT'de sadece pankreatik genişleme görülebilir, ödem ve inflamasyon çevre yağ dokusuna yayılırsa, pankreasın sınırları düzensizleşir ve belirsizleşir. Hafif olgularda, BT'de %14-28 oranında pankreasın tamamen normal olduğu görülebilir. Bu nedenle BT tanıda amilaz düzeyinden daha başarısızdır. Akut pankreatitli her hastada BT endikasyonu yoktur. Ranson kriteri 2'den fazla olan olgularda BT çekilmelidir.

BT'yi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur. Balthazar'ın önerdiği BT şiddet indeksi (tablo 4) gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse enflamasyonunu ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanırlığı yüksektir. BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0-2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite % 4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak bulunmuştur (60). Balthazar BT şiddet indeksi hesaplanmasındaki sınırlamalardan biri zamanlamadan kaynaklanmaktadır. Nekroz genellikle ilk 24 saat içinde gelişmekte, bu nedenle nekrozu doğru olarak tespit için klinik semptomların başlamasından 2-3 gün sonra BT çekilmesi önerilmektedir.

Tablo 4: Akut pankreatitte Balthazar'ın dinamik kontrastlı tomografi ölçütleri

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

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) akut pankreatitteki değeri konusundaki çalışmalar yeni ve yetersizdir. Nekrozu daha iyi gösterdiğine dair sporadik çalışmalar varsa da BT'ye üstün olmadığı geniş kabul görmektedir.

MR kolanjiopancreatografi (MRCP), spiral BT kolanjiografi ve endoskopik USG gibi noninvazif ya da miniinvazif diagnostik yöntemler değerlendirilmekte ve selektif ERCP kullanımı konusunda yardımcı olmaktadır (68).

2.7.1.6.2.4. AKUT PANKREATİT TANISINDA ENDOSKOPİ

ERCP, akut pankreatitli olgularda erken ve geç dönemde uygulanan önemli bir tetkik yöntemidir. Ağır biliyer pankreatitli olgularda acil ERCP uygulanmalı, koledokta taş saptanırsa taş ekstraksiyonu ve ES (endoskopik sfinkterotomi) uygulanmalı ve daha sonra kolesistektomi uygulanmalıdır. Hafif biliyer pankreatitli olgularda klinik aniden bozulursa ya da kolanjit, hiperbilirubinemi veya koledokta genişleme saptanırsa ağır biliyer pankreatitteki gibi tedavi edilmelidir. Deneysel çalışmalarda akut pankreatitin ağırlığının duktal obstruksiyon süresine bağlı olduğu gösterilmiştir. Pankreatik duktal dekompresyon pankreatitin ilerlemesini önleyebilir. Ancak birçok araştırmacı tetik çekildikten sonra mevcut pankreatit atağının iyileşmesine duktal dekomresyonun etkisi olmadığını savunmaktadır. Akut pankreatit gibi komplikasyonları olan ERCP'nin koledok taşı taramasında kullanılması uygun değildir. Endoskopik USG, USG ve BT ile saptanmayan çok küçük taşların bile araştırılmasında başarılıdır. Minimal invaziv, güvenli ve radyasyona maruz kalmama gibi avantajları olmasına rağmen, Endoskopik USG nin henüz yaygın olmaması ve deneyim yetersizliği gibi dezavantajları vardır (61, 62).

ERCP'nin biliyer pankreatitte zamanlaması da tartışma konusudur. Erken ERCP ile taşın uzaklaştırılması ağır biliyer pankreatitli olgularda hastalığın klinik seyrini değiştirmekte fakat ödematöz pankreatite döndürmemektedir (63). Bazı araştırmacılar erken preoperatif ERCP'yi rutin yapmakta ve önermektedirler (64, 65). Bu yaklaşımın amacı koledok taşı bütün olguların laparoskopik kolesistektomiden önce belirlenebilmesi ve tek bir yöntemle tedavi sağlayabilmektedir. Ancak taşların çoğu akut faz esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmektedir. Bu yüzden yapılan gereksiz ERCP'ler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (66, 67). Hafif bilier pankreatitli belli özellikleri olan olgularda ERCP önerilmekte acil ERCP ve sfinkterotomi önerilmektedir. Ağır bilier pankreatitli olgularda ise acil ERCP ve sfinkterotomi önerilmektedir (63).

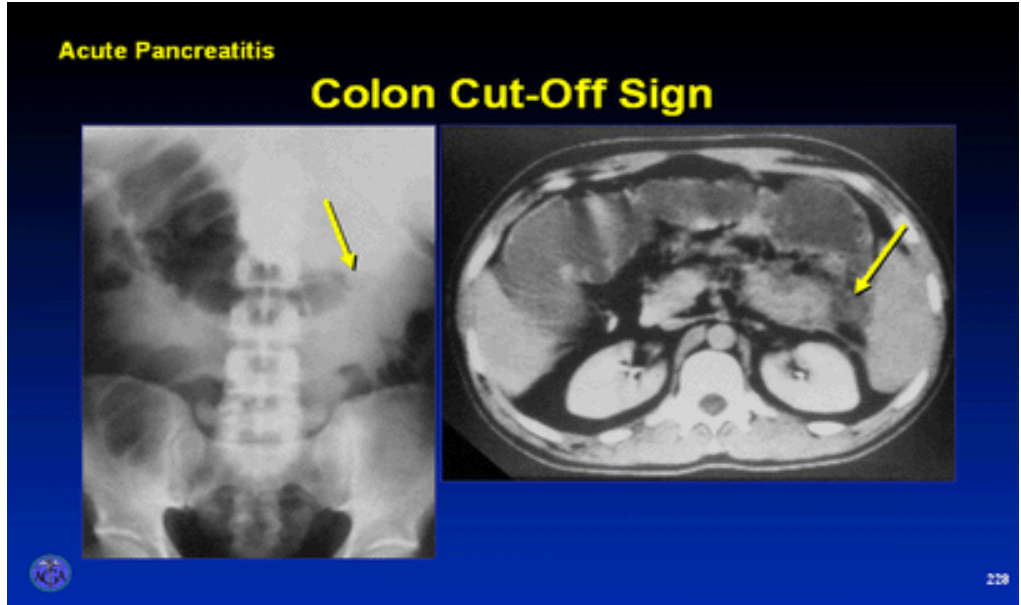
ERCP endikasyonları;

- Serum bilirubin değerinin 2mg/dl'nin üzerinde olması,
- USG ile safra yollarına ait patolojinin kesin olarak gösterilmemesi durumunda diagnostik, koledokun geniş olduğu ve koledokta taş gösterilmesi durumunda terapötik olarak,
- İyileşme göstermeyen, komplikasyon gelişen ve cerrahi girişim planlanan pankreatitli hastalar,
- Akut kolanjit tablosu gelişen hastalar,
- Diğer yöntemlerle tanı konulamayan hastalar,
- SGPT ve AF değerlerinin yüksek olduğu hastalar

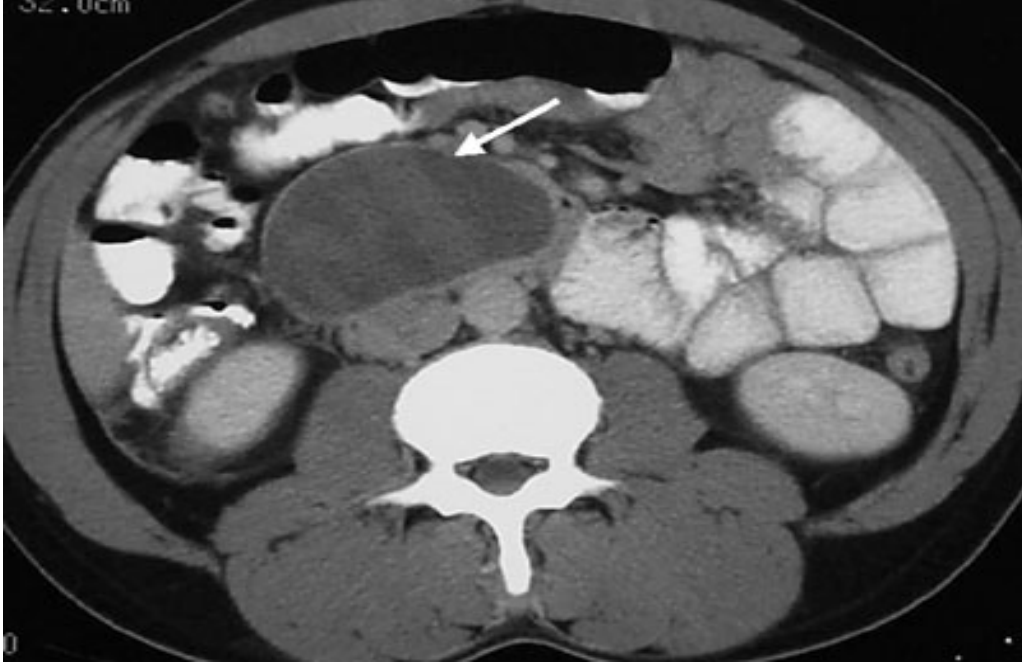
ERCP ile patoloji gösterildikten sonra sfinkterotomi, pankreatik kanal dilatasyonu, endoprotez veya stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi gerçekleştirilebilir.

2.7.1.6.2.5. AKUT PANKREATİT TANISINDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)

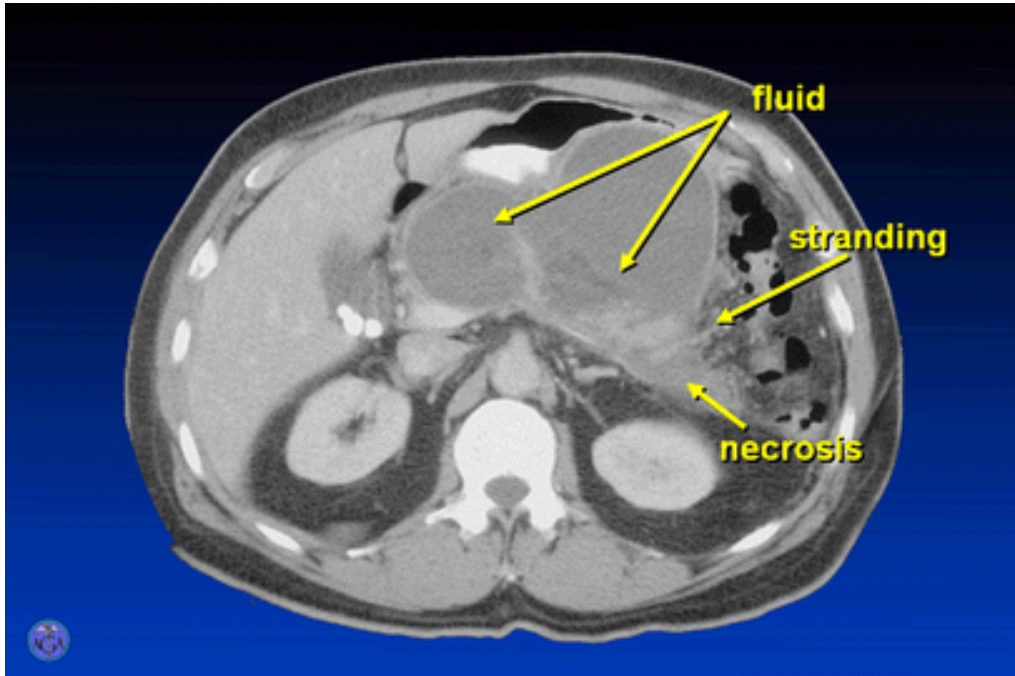
Büyük merkezlerde bulunan PET, pankreasın metabolik aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Karbon-11 ile işaretlenmiş asetat normal pankreas dokusu tarafından tutulur, pankreatitte bu tutulum azalır. Flor-18 ile işaretlenmiş fluordeoksiglikoz (FDG) PET, kanser ve kitle izlenimi veren pankreatiti ayırt etmede işe yarar. Pankreas adenokanseri FDG'yi tutar, pankreatit tutmaz. FDG-PET, pankreas kanseri tanısı ve ameliyat sonrası nüks, lenf bezi metastazı tespitinde BT'ye göre daha duyarlı bulunmuştur (105).



Resim 9: Kolon “Cut-off” belirtisi



Resim 10: Pankreatik psödokistin BT görünümü



Resim 11: Pankreatik nekrozun BT görünümü

2.7.1.7. 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. Prognozu değerlendirme açısından en çok bilinen ve en yaygın şekilde kullanılan klinik kriterler Ranson kriterleridir (tablo-5). Ranson kriterine göre skor arttıkça prognozun kötüleştiği düşünülmelidir. Ranson kriterlerinden bir veya iki kritere sahip olan olgular hafif gruba girer ve %0.9 mortalite gösterir. Üç veya dört kritere sahip olgularda mortalite %16, beş veya altı kritere sahip olanlarda ise mortalite % 40, altıdan fazla kritere sahip olgularda ise %100 olarak kabul edilmektedir. Sistem hastalığın şiddetini değerlendirmede bir ölçüde başarılı olsa da, 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 dezavantajıdır. İmrie'nin önerdiği ve İngiltere'de kullanılan sistemde Ranson sistemindeki baz açığı, hematokrit ve sıvı kaybı çıkarılmış, yerine serum albumin düzeyinin 3.2g/dl altında olması kriteri getirilmiştir. Bunun yanında ne Ranson ne de Glasgow skoru hastanın seyri sırasında tekrar hesaplama yapma olanağı yoktur (tablo-6). Daha kullanışlı ancak kompleks bir skora sistemi APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II skorudur (69) (tablo-7). APACHE II hastaneye yatış sırasında, hastanede yatış süresince iyileşme veya kötüleşmeyi ölçmek için tekrar hesaplanabilir. Bununla birlikte yaş skoru nedeniyle yüksek skorlar ortaya çıktığı için APACHE II skoru eleştirilmektedir. Ayrıca akut pankreatitte obezitenin morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olduğunu belirten birçok çalışma olması ve BMI değerinin APACHE II'de göz ardı edilmesi skorun doğruluğu açısından bir başka olumsuz faktördür (72). Hastanın yatışından sonraki 48 saatte elde edilen değerler hesaplandığında hastalığın şiddetini belirlemede Ranson, Glasgow ve APACHE II benzer sonuçlar vermektedir.

Mc Mahon ve ark. tarafından, periton lavaj sıvısının kalitatif olarak değerlendirilmesinin, hastalığın şiddeti hakkında bilgi verebileceği gösterilmiştir. Burada aspire edilen sıvı standart bir renk ile karıştırılarak, ksantokromi derecesinin artışı ile pankreatit atağının arasında doğru orantı varlığı gösterilmiştir.

Periton sıvısına ait şu özelliklerden biri veya birkaçı, pankreatitin şiddetinin %53 doğrulukla tahminini sağlamaktadır:

- 1) 10 ml'den fazla sıvı aspire edilmesi,
- 2) Sıvının koyu- mor renkte olması,
- 3) Sıvının soluk saman renginde olmasıdır.

Ranson ve İmrie kriterleri laboratuvar sonuçlarına dayanmakla ve % 61'lik sensitivite ile ağır pankreatitin tahmin edilmesinde daha duyarlı olmakla peritoneal lavaj sıvısının rengine göre prognozun değerlendirildiği Mc Mahon yöntemine göre daha yararlı olmaktadır.

Akut pankreatitin ciddiyetini tek başına ortaya koyabilen CRP, methemalbumin, alfa-2 makroglobulin, fosfolipaz A2, interlökin 6 ve tripsinojen gibi aktivasyon peptidlerinin ölçümleridir. Eşit değerlerde olan polimorfonükleer lökosit (PMN) elastaz ve serum reaktif protein (CRP) gibi bazı biyokimyasal parametrelerin de prognozu göstermede önemli ve değerli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. CRP ortalama 5mg/dl olup ciddi akut pankreatitte 150mg/dl'dir. CRP birçok merkezde pankreatit takibi yani ödematöz- nekrotizan pankreatit ayırımı için değerli bir kriter olarak kabul edilmekte ve rutin tetkikler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır (50, 32).

Tablo 5: Ranson'un prognostik kriterleri (70)

İlk gelişte		48. saat içinde	
Yaş	> 55	Htc'de düşme	> %10
Lökosit	> 16000/mm ³	BUN' da artış	> 5 mg/dl
Glukoz	> 200 mg/dl	Ca	< 8 mg/dl
LDH	> 350 U/L	PaO ₂	< 60 mmHg
SGOT	> 250 U/L	Baz defisiti	> 4 mEq/L
		Sıvı açığı	> 6 L

Tablo 6: Modifiye Glasgow (İmrie) kriterleri (71)

Yaş	> 55
Lökosit	> 15000/ mm ³
BUN	> 45 mg/dL
Glukoz	> 180 mg/dL
Albümin	< 3.2 g/dL
Kalsiyum	< 8 mg/dL
PaO ₂	< 60 mmHG
LDH	> 500 IU/L

Tablo-7: APACHE-II skor sistemi (69)

Parametreler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal Ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ort. Art. Basınç	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenizasyon a-) Fio2>0.5 ise Pa02	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b-) Fio2<0.5 ise Pa02	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Art. Ph	>7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K+	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na+	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa X2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HC-3 (Kan gazı yoksa)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

A) Total Akut Fizyolojik skor

B) Yaş Skoru:

- <440
- 5-54.....2
- 55-64.....3
- 65-74.....5
- >75.....6

C) Kronik Sağlık Skoru (organ yetmezliği veya immun yetmezlik değerlendirilmesi)

- Nonoperatif veya acil postoperatif hastalarda; + 5
- Elektif postoperatif hastalarda; +2

Karaciğer: Biopsi ile kanıtlanmış siroz ve portal hipertansiyon, üst gastrointestinal kanamalı portal hipertansiyon, hepatik ensefalopati veya koma

Kardiyovasküler: Angina yapan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren Class IV kalp yetmezliği

Solunum: Ağır egzersiz kısıtlamasına yol açan kronik restriktif, obstrüktif veya vasküler hastalıklar (merdveb çıkma, ev işi, vs); kanıtlanmış

Renal: Kronik dializ uygulaması

İmmun yetmezlik: İmmunosüpresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı; enfeksiyona direnci azaltıcılarlanmış lösemi, lenfoma veya AIDS

$$\text{APACHE II Skoru} = A + B + C$$

2.7.1.8. TEDAVİ

2.7.1.8.1. CERRAHİ DIŐI TEDAVİLER

Klinik ve labaratuvar değerlendirmesi ile tanının konulmasını takiben, akut pankreatitli hastalarda uygulanacak en önemli tedavi, medical tedavidir. Medikal tedavide amaç bezin dinlenmeye alınması yani pankreatik salgıların inhibe edilmesidir.

Ağır pankreatit tedavisinde diüretik tedaviden kaçınılmalıdır. Dolaşım düzeldiğinde ağır akut pankreatitli hastaların çoğunda inatçı kapiller geçirgenlik artması ve doku ödemi ile karakterize reperfüzyon hasarı görülür. Pankreatitin hiperdinamik fazı genellikle 4-10 gün sürer. Bundan sonra eğer enfeksiyon gelişmezse mikrovasküler bütünlük tekrar oluşur ve hastanın diürezi kendiliğinden gelişir (4).

Araştırmalar orta yada hafif şiddetteki pankreatitte nazogastrik dekompresyon hastalığın seyrini değiştirmede önemli olmadığını göstermiştir. Ancak şiddetli veya nekrotizan pankreatitli hastalarda nazogastrik dekompresyon kusmayı gidermede gereklidir. Ayrıca bu tür ağır hastalarda staz ülseri ve kanamayı önlemek için H2 bloker tedavi uygulanmalıdır (4, 75).

Akut pankreatitte şiddetli ağrı olabilir. Böyle durumlarda Morfin kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Morfinin oddi sfinkter tonusunu arttırarak safra stazına neden olduğuna dair bilgiler pratikte pek önem taşımamaktadır ve bir çok otör bunu morfin kullanımını sınırlayıcı bir faktör olarak görmemektedir (76). Eğer steatore varsa bu, pankreas ekzokrin salgısının en az %90'ının kaybedildiği anlamına gelir. Bu bulgunun diğer önemi; steatore miktarının akut pankreatitin şiddetiyle paralellik göstermesidir.

Ağır akut pankreatit bir yoğun bakım ünitesi hastasıdır. Yoğun bakım şartlarında tedavi edilmelidir. Hastaların yoğun bakım desteğine gereksinimini belirleyen temel göstergeler organ yetmezliği ve bilgisayarlı tomografide nekroz varlığıdır. Organ yetmezliği şu şekilde özetlenebilir:

- Hipoksi (PaO₂<70)
- Hipotansiyon (sistolik tansiyon< 90)
- Üremi (kreatinin>2)
- Gastro intestinal sistem için: 500 ml.den çok kanama olması

Görüldüğü gibi 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 gözükmektedir. Çünkü dopamin aynı anda periferik vasküler direnci arttırırken, renal ve pankreatik kan akımında azalmaya yol açmaktadır. Buna karşın heparin, vazopressin ve düşük moleköl ağırlıklı deştran belirgin bir yarar sağlamamaktadır (74).

Hastalığın seyri sırasında hipokloremi, hipokalemi ve hipokalsemi gibi hızla düzeltilmesi gereken elektrolit düzensizlikleri oldukça sık görülür. KCL, NaCL ve Ca replasmanları uygun şekilde yapılmalıdır. Ca seviyesi takiplerinde, hipoalbuminemi olup olmadığı dikkate alınmalı ve iyonize Ca seviyesi düşük ise replasman yapılmalıdır (4, 75).

Akut pankreatit tedavisinde Total Parenteral Nutrisyon (TPN) ve barsağın dinlendirilmesi geçmişte beslenme desteğinin sağlanması için tek yol olarak kabul edilmekteydi. Çünkü enteral beslenmenin pankreatik enzimlerin sentezini uyardığı ve hastalığı kötüleştirdiği görüşü hakimdi. Ancak hastalarda TPN'a bağlı komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Özellikle hiperglisemi ve kateter ile ilişkili sepsis bunların başında gelmektedir.

1997'den itibaren çok sayıda çalışma enteral nütrisyonun (EN) önemini vurgulamaya başlamıştır. EN, parenteral nutrisyon ile karşılaştırıldığında çalışmalarda güvenilir, uygulaması kolay, daha az hiperglisemi yaptığı, enfeksiyon riskinde , morbidite ve diğer tüm komplikasyonlarda azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Bunlara ilaveten EN ile akut faz cevabın iyileştiği, hastalık ciddiyetinin azaldığı sistemik inflamatuvar yanıtın(SIRS) iyileştiği, barsak devamlılığını ve bariyer fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (97, 98).

Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında beslenme desteğinin enteral veya parenteral olmasına bakılmaksızın ekzokrin pankreas işlevleri ile iki temel noktada ilişkilendirildiği görülmektedir:

1; Enteral formüller düşük yağ içermeli ve pankreatik ekzokrin sekresyonu olabildiğince inhibe etmek için Trietz ligamanının distalinden verilmelidir.

2; TPN ve diğer parenteral substrat infüzyonları pankreatik ekzokrin salgıyı uyarmamaktadır.

Sonuç olarak akut pankreatitte beslenme desteği 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.
- 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.
- Tanı ve sağaltım amaçlı cerrahi girişim gerektiren hastalara ise beslenme jejunostomisi mutlaka konmalı, cerrahi girişim yapılmayacaksa stabilite sağlandıktan sonra Bengmark tüpü veya nasoenteral tüp yolu ile olabildiğince hızlı bir şekilde enteral beslenmeye geçilmelidir. Bu amaçla yağlı, yüksek omega-3-yağ asidi, gltamin ve argininden zengin solusyonlar yeğlenmelidir (4, 75, 76).

Pankeas ve safra yolları sterildir ve dolayısıyla tüm pankreatitler steril ortamda başlar. İnfeksiyon olaya sonradan eklenebilir. Dolayısıyla tercih edilecek antibiyotikler tedavi edici değil, profilaktik olacaklar ve prensibler de profilaktik antibiyoterapiyle uyumlu olacaklardır.

Enfeksiyonda rol oynayan belli başlı ajanlar E. Coli (en sık), Enterobacter ve Klebsiella türleridir. Literatürde akut pankreatitte antibiyotik kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar ampisilin ile yapılmıştır, klinik olarak hiçbir etki elde edilemediği bildirilmiştir (99). Çünkü ampisillin pankreasa ve asiner hücrelere penetre olamamaktadır. O halde pankreatite enfeksiyöz komplikasyonları önleyecek antibakteriyel ajan sadece yukarıda belirtilen etkenleri etkisizleştirmekle kalmamalı, aynı zamanda etkin doku konsantrasyonları da sağlamalıdır. Buchler ve Beger'in 1992 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre; pankreas doku konsantrasyonu en yüksek olan antibiyotikler quinolon grubu ile imipenem başta olmak üzere carbapenemlerdir (100). Pederzoli ve arkadaşlarının yaptıkları ve prospektif, randomize multisentrik çalışmada ise hepsinde tomografi ile ilk 72 saat içinde nekroz saptanmış 74 hasta kullanılmıştır. Bu hastalardan bir grubuna imipenem, diğer grubuna ise saline enjekte edilmiş, sonuçta; imipenemin mortalite ve organ yetmezliğini etkilemediği, ancak pankreatik ve nonpankreatik sepsiste anlamlı azalma olduğu vurgulanmıştır (79). Cefuroxim, amphotericin -D, Colistine sulfat ve norfloxacin ile yapılan randomize çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (74).

Akut pankreatitte infeksiyonun en sık kaynağı barsaklardan periton boşluğuna bakteri translokasyonudur. Bunu önlemenin en doğru yolu GİS fizyolojisini korumaktır ve bu da en kolay erken enteral nutrisyonla sağlanabilir.

Pankreas ekzokrin salgısının azaltılması da medikal tedavinin amaçlarındandır. Antikolinergikler, kolesistokinin reseptör antagonistleri, glukagon, kalsitonin, somatostatin, peptid YY gibi ajanlarla pankreas agzokrin salgısının azaltılması önerilir (77).

Somatostatin 14 aa. den oluşan bir polipeptid hormondur. Asıl olarak pankreas delta hücrelerinden salgılanır. Ancak çok az da olsa GİS, genitouriner sistem, beyin, sürrenal medulladan da salgılanır. Bilinen tüm endokrin ve ekzokrin salgıları inhibe eder, intestinal motiliteyi yavaşlatır, intestinal motiliteyi yavaşlatır ve splanknik alanda kan akımını yavaşlatır. Akut pankreatit tedavisinde tek kullanım amacı; pankreas sekresyonunun azaltılmasıdır.

Somatostatin enjeksiyonu deneysel pankreatit modelinde eritrosit akım hızını ve kan akımını artırır, glikoz intoleransını düzeltir, sağaltımda yardımcı olabilir (100). Buna karşın aktive olmuş enzimleri bloke ederek hücre hasarını arttırabilir (101). Bu açıdan da zararlıdır ve kullanılmamalıdır.

Pratik klinik kullanımda doğal somatostatin ve bunun analogu olan Octreotid kullanılır.

Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest oksijen radikal yakalayıcıları ile allopürinol gibi xantin oksidaz inhibitörleri deneysel aşamada pankreatit seyri üzerinde etkili oldukları gösterilen diğer moleküllerdir (78).

Yüzyirmibir ağır pankreatitli hastayı kapsayan randomize çalışmada, Neoptoluleus ve arkadaşları konvansiyonel tıbbi tedavi grubunda ERCP ve endoskopik sfinkterotomi'nin morbiditeyi %61'den %24'e indirdiğini göstermişlerdir. Daha yakın zamanda Fan ve arkadaşları hastalarda semptomların başlamasından itibaren ilk 72 saat içinde ERCP/ES yapıldığında bilier sepsis insidansının düştüğünü göstermişlerdir. Fakat bu girişimlerin pankreas nekrozunu önlediği veya seyrini düzelttiğine dair kanıtlar yoktur. Ayrıca ERCP retrograd enjeksiyonu sırasında enfeksiyona neden olur. Büyük miktarda nekrozu olan hastalarda steril nekrozun ERCP sonrasında enfekte nekroza dönüşmesi ciddi risktir. ERCP/ES şiddetli pankreatit olan hastalarda (Ranson>3, pankreasta nekroz, pseudokist ve abse gibi lokal komplikasyonlar gelişen), sarılık ve kolanjit gelişen hastalarda acil dekompresyon amacıyla kullanılmalıdır (4).

2.7.1.8.2. CERRAHİ TEDAVİ

Akut pankreatit tedavisinde (komplikasyonlar dışında) kabul edilen tek cerrahi endikasyon infekte nekrozdur (en önemli prognostik faktör). Ağır akut pankreatitlerin yaklaşık 1/2'si infekte olur. Bu infekte nekroz ve/veya peripankreatik abse olarak ortaya çıkar.

Pankreatik parankimal nekroz, ıslak nekroz dokusunun ağırlığına göre şöyle sınıflandırılır:

- 1) < 50 gr ise fokal,
- 2) 50-120 gr ise yaygın,
- 3) 120-190 gr ise subtotal
- 4) >190 gr ise total olarak değerlendirilmiştir.

Pankreatadaki nekrozun yaygınlığı oranında ekstrapankreatik yağ dokusu nekrozu ve asit gelişmesi de fazla olmaktadır (80).

Ağır akut pankreatitte cerrahi tedavinin iki amacı vardır:

- Nekrotik dokuların temizlemek
- Pankreas salgısını dışarı drene etmek

Nekrotizan pankreatit yüksek oranda belirsizlikler içeren, ağır seyirli ve heterojen seyreden ağır bir tablo olduğundan değişik cerrahi prosedürler önerilmiş, değişik araştırma gruplarınca bu prosedürler uygulanmakta ve diğerlerine üstünlüğü gösterilmeye çalışılmaktadır.

Ağır akut pankreatitli olgulara yapılan laparotomilerde aşağıdaki girişimler uygulanmaktadır

Pankreatektomi (total yada subtotal): Distal pankreatektomi görece kolaydır, ancak rezeksiyona pankreas başı da katılacaksa Whipple prosedürü gerekeceği için mortalite ciddi şekilde artar.

Perkütan Drenaj: Perkütan drenajdan kasıt, periton lavajı ve retroperitoneal drenajdır. Tek başına periton lavajı sadece peritoneal kaviteye sızan pankreas salgısını drene eder. Nekrotik dokuları almadığı, asıl alan olan retroperitona girmediği için tek başına hiçbir anlamı yoktur. Kalın bir kateterle yapılan retroperitoneal drenajı ise hen salgı ve hem de nekrotik dokuları drene edebildiği için anlamlıdır. Ancak ağır olgularda yetersiz kalır (73).

Nekrozektomi + Dreanaj: İlk operasyonda nekrotik dokular eksize edilip kaviteye multipl drenler yerleştirilerek batın kapatılır. Warshaw'ın bu yöntemle elde ettiği mortalite oranları %24 ve %5 dir. Ancak Warshaw'ın olguları arasında abseler de vardır ve bunların mortalite oranlarını değiştireceği iddia edilmektedir. Komplikasyonlar ise %84 oranında olup olguların %27'sinde reoperasyon gerekli olmuştur (81).

Nekrozektomi + triple ostomi (gastrostomi + jejunostomi + koledok T tüp drenaj): Ostomisiz drenaj prosedürlerinden elde edilen sonuçlar üç ostominin yer aldığı bu prosedürlere yakın olduğu ve bu prosedürler ek olarak ostomi morbiditesi taşıdıklarından günümüzde fazla kullanılmamaktadır (138).

Nekrozektomi + Sürekli periton lavajı (Beger tekniği): Nekrozektomi + debritleme ameliyatından sonra kaviteye çift lümenli geniş tüpler yerleştirilerek batın kapatılır. Yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastaya drenaj tüpünden izotonik steril sıvılarla lavaj yapılarak toksik maddeler, bakteriler ve yeni oluşan nekrotik dokuların uzaklaştırılması amaçlanır. Beger'in çalışmasında hastalara ortalama 25 gün süreyle ortalama 81 lavaj yapılmış, bu yöntemle mortalite %8.4, reoperasyon oranı %27 olarak bildirilmiştir. Lavajın kesilme zamanı gelen sıvının temiz olmasına yani berrak, aktif pankreatik enzim içermeyen, bakteriyolojik açıdan (yayma ve kültür) negatif ve pankreatik fistül olmamasına bağlıdır (83).

Nekrozektomi + Planlı relaparatomiler için open abdomen: Yoğun bakım ve pankreatik görüntüleme yöntemlerindeki son gelişmeler, akut nekrotizan pankreatitte cerrahi tedavi tekniklerinin ve etkilerinin yeniden değerlendirilmesini sağlamıştır. Kontrastlı BT'nin yaygın kullanımı peripankreatik ve pankreatik parankimal nekrozun ayırımını mümkün kılmış ve BT eşliğinde perkütan aspirasyon ile infekte olgular tanımlanarak cerrahi endikasyon olan olgular belirlenebilmektedir. Bu cerrahi teknikle, infeksiyon kaynağı olabilecek intraabdominal nekrotik doku miktarının minime indirilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır. Nekrozektomi için en uygun ve güvenli zaman ilk nekrozektomi olduğundan günümüzde nekrozektomi için beklemek ve tek seansta yapmak savunulmaktadır. Nekrozektomiden sonra debritleme yapılan bölgeler, kalan bakterileri, inflamatuvar eksudayı ve nekrotik dokuları uzaklaştırmak için irrigasyon yapılmalıdır. Planlı relaparatomiler, nekroz kaybolup supurasyon kesilinceye yani nekroz süreci ortadan kalkıncaya kadar, iki gün aralıklarla devam eder. Irrigasyon peripankreatik bölgeye yerleştirilen drenlerle sağlanır (138).

2.7.1.9. AKUT PANKREATİT KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİSİ

Akut pankreatit iki şekilde karşımıza çıkar. Ya tıbbi tedavi ile tamamen iyileşen hafif form (%75) veya nekroz ile seyreden ağır form (%25). Ağır form da steril ve infekte nekroz olarak ikiye ayrılır.

Akut pankreatit komplikasyonlarını lokal ve sistemik olmak üzere iki ana başlık altında toplayabiliriz.

2.7.1.9.1. SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR

Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit dengesizliğidir. Pankreatitten erken ölümlerin asıl sebebi bu komplikasyondur. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit dengesizliğinin olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır.

Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği sanılmaktadır.

Akut pankreatitte hiperglisemi gelişebilir, bunun en sık nedeni hiperglukagonemidir. Hipoglisemi gelişebilir, bunu nedeni ise beta hücrelerinin kaybıdır. Kan glukoz seviyesi 300mg'a ulaşmadıkça hiperglisemiye müdahale edilmeyebilir. Hiperglisemi uzun sürerse ve kan glukozu 300mg üzerindeyse, insülin infüzyonuna uygun dozda uygulanır.

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alan yayılabilir. Bu durumda retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intraabdominal kanama çok nadirdir.

Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeni V. Splenika trombozudur. Böyle hastalarda V. Splenika mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir.

Klasik olarak total kalsiyum 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesi yükselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilmeyeceği bilinmelidir.

Periton içindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan yada transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden yarar görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorun da çözülmez (50, 81, 82, 84).

2.7.1.9.2. LOKAL KOMPLİKASYONLAR

Pankreas Çevresi Sıvı Birikimi

Akut pankreatit sonrası erken dönemde pankreas çevresinde, etrafında herhangi bir duvar yapısı olmaksızın sıvı toplanmasıdır. Bir anlamda yalancı kist veya apse gelişiminin erken dönemi olarak nitelendirilebilir. Akut pankreatitli hastaların %40-50'sinde görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen sıvı birikmesi mevcuttur. Belirgin nekrozu (> %25-30) olan ağır pankreatitli hastaların %85'inde değişik derecelerde pankreas çevresinde sıvı olduğu bilinmektedir. Bu olguların %50-60'ı spontan olarak geriler.

Sıvı birikiminin komplikasyonları psödokiste benzer. Ağrı, infeksiyon, büyüme, yırtılma, duodenal veya bilier tıkanma veya kanam görülebilir.

Pankreas çevresi sıvı birikilmesi ciddi drecede bir pankreatik nekroz ile birlikte ise, pankreas nekrozu gibi tedavi edilir. Aksi taktirde uygun bir antibiyotik tedavisi ile infeksiyona karşı mücadele etmek ve hastanın kliniği müsaade ettiği sürece zaman kazanarak 4-8 hafta bu sıvı etrafına fibröz bir kapsülün oluşmasını beklemektir (105).

Pankreas Psödokisti

Pankreatik pseudokist, pankreasın en sık rastlanan kistik lezyonudur. Sıklıkla akut ve kronik pankreatit veya pankreas travması sonrası gelişen inflamatuvar kaynaklı bir olaydır. Tipik bir pankreas pseudokisti , pankreas çevresinde bir sıvı birikimi çevresinde, 4-8 hafta içinde, granülasyon ve fibroz dokudan oluşan ve epiteli olmayan bir kapsülün oluşması ile meydana gelir. Pseudokapsül, gerçek bir kist duvarı değildir ancak ondan daha sağlamdır. Pseudokist en erken atak başladıktan iki hafta sonra oluşur. Tüm akut pankreatitlerin %10'unda pseudokist gelişir.

Tanıda kan amilaz düzeyi güvenilir bir bulgudur. Klinik bulgular düzelmesine rağmen amilazın 10 günden daha fazla süreyle yüksek kalması veya amilaz düştükten sonra tekrar yükselmesi pseudokist lehinedir

Altta yatan nedene göre, özellikle, postakut ve kronik yalancı kistleri ayırmada kolaylık sağlamak üzere, D'Egidio ve Schein bir sınıflama önermiştir. Buna göre:

Tip 1 pseudokistler bir akut pankreatiti takiben ortaya çıkarlar. Kanalda bir anormallik veya iştirak söz konusu değildir.

Tip 2 pseudokistler kronik bir pankreatit zemini üzerinde gelişen akut pankreatit atakları sonucu oluşur. Striktür olmasa da kanal anormalliği ve kanala iştirak sıktır.

Tip 3 pseudokistler tamamen kronik pankreatit zeminindeki retansiyon kistidir. Kanalda striktür ve kistle iştirak söz konusu değildir (103).

Pseudokist spontan gerileyebilir. Bunun için ne kadar süre beklenmesi gerektiği tartışmalıdır. Altı haftadan sonra gerileme olmayacağını savunanlar varsa da, bu kararı vermek için 3 ay beklenmesini önerenler de vardır.

Pseudokistte Cerrahi Girişim Endikasyonları;

- Pseudokist çapı > 6 cm ve 3 ayı geçmiş,
- Semptomatik (şiddetli karın ağrısı),
- Kiste bağlı komplikasyonların varlığı,
- Wirsungla bağlantının kanıtlanması,
- Kist çapında sürekli artma,

Cerrahi girişim planlanan her olguda preoperatif ERCP ve MRCP yapılarak Wirsung görüntülenmeli ve cerrahi girişim buna göre planlanmalıdır. Cerrahi tedavi olarak external drenaj, internal drenaj ve pankreas rezeksiyonu yapılabilir. Cerrahi tedavi sonrası pseudokist nüksü %8, cerrahiye bağlı hastane mortalitesi %3'tür (81, 104) (Resim 10).

Pankreas Absesi:

Pankreasta veya pankreas çevresi alanda lokalize, içi pürülan madde ile dolu kapsüllü bir lezyondur. İnfekte pankreas nekrozunun, pankreas absesi ile karıştırmamak gerekir. İnfekte nekrozda olay retroperitona yayılmıştır etrafında bir kapsül yoktur, akut pankreatitin erken döneminde ortaya çıkar. Oysa, apse hastalığın geç komplikasyonudur. Akut pankreatitli vakaların %2-9 kadarında görülür. Tek veya multipl olabilir. Tanıda en etkin yöntem BT'dir.

Pankreas absesinin standart tedavisi drenajdır. Drenaj cerrahi veya perkütan yapılabilir. Antibiyotik tedavisi yapılacak esas tedavi yöntemlerine yardımcı olarak mutlaka kullanılmalıdır. Pankreas absesinde mortalite %10 civarındadır (81, 82).

2.7.2. KRONİK PANKREATİT

Kronik pankreatit, pankreatik parankim kaybı ve fibroz doku oluşumuna yol açan, tekrarlayıcı tarzda, hafif ya da orta derecede pankreatik inflamasyon odakları ile karakterizedir. Hastalığın son döneminde pankreas dokusunda fibrozis ile birlikte pankreas ekzokrin ve endokrin yetersizliği ortaya çıkar (52).

Kronik pankreatit en sıklıkla kronik alkolizmle ikincil olarak gelişir. Ancak hiperparatiroidi ve aminoasidüriye ikincil olgular tanımlanmıştır. Alkolizmin nasıl kronik pankreatite yol açtığı bilinmemektedir. Diğer etyolojik faktörler akut pankreatitle aynıdır.

Klinik: Klinik görünüm genellikle iki şekilde olur. Ya pankreas yetmezliğine bağlı semptomlar ya da analjeziklere dirençli ağrı olur. Sıklıkla 30-40 yaşlarında görülen kronik pankreatitin en sık belirtisi epigastrik ağrıdır. Bu ağrı bele doğru yayılır ve öne eğilmekle azalır, yemeklerle artar. Bulantı, kusma, kilo kaybı, dışkı sayısında artış ve steatore ortaya çıkar. Pankreas başına lokalize ikincil olarak koledok distaline bası gelişebilir. Safra yollarında taş olmaksızın koledokun intrapankreatik kısmında darlık gelişebilir. Hastalarda hepatik kolestazisden bilier siroza kadar varan karaciğer değişiklikleri hızla gelişebilir. Hastalarda splenik ve/veya portal vene bası veya tromboza bağlı olarak portal hipertansiyon gelişebilir (105).

Radyolojik Bulgular: Direkt karın grafisinde L2-3 vertebraların önünde kalsifikasyon saptanabilir. Baryumlu mide-duodenum grafileri antrumda itilme ve duodenal lupta genişlemeyi gösterebilir. İntravenöz kolanjiografi kronik pankreatitin koledok alt ucuna olan etkilerini saptamada yardımcı olabilir. Bu darlıklar ERCP veya PTK ile gösterilebilir. Abdominal USG ve BT özellikle psödokistlerin tanımlanmalarında çöliak aks ve superior mezenterik arterin selektif arteriografisi pankreatitin damarsal komplikasyonlarını saptamada yardımcıdır (105).

Laboratuvar Bulguları; Kronik pankreatit ile pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarında bozukluk meydana gelir. Kan ve idrar amilazı ağırlı atak sonrası yükselir. Kan glukozu çoğunlukla yüksektir. Glukoz tolerans testi diyabetik eğriyi gösterir. Serum tripsinojen düzeyinin de kronik pankreatitte düşük olduğu saptanmıştır. Kronik pankreatitte tipik biokimyasal bulgu, pankreas enzimlerinin azalmasıdır. Her kronik pankreatitte enzimlerde azalma olur ama radyolojik bulgular olmayabilir. Ekzokrin fonksiyonların bozulmasına ikincil olarak dışkıda yağ (>5 mg/gün) ve azot (> 1g/gün) itrahi artar (105).

Tedavi; Minimal fonksiyon bozukluğu, sık olmayan ağrı atakları ve normal sosyal ve iş yaşamı olanlarda alkol ve yağ alımının kısıtlanması yeterlidir. Ancak sık ve şiddetli ağrı atakları, yiyecek intolerans ve kilo kaybı olanlarda cerrahi tedavi endikedir. Safra yollarında darlıklar, piloroduodenal kompresyon, segmental portal hipertansiyon ve psödokist oluşumu cerrahi tedavi için diğer endikasyonlardır. Cerrahi tedavi hastalığın doğal gidişinde herhangi bir düzelme yapmaz, sadece semptomları (ağrı, ikter, vs) geriletir, komplikasyonları geçirebilir.

Kronik pankreatitte cerrahi girişimin en sık nedeni ağrı tedavisidir. Cerrahi tedavide ya drenaj girişimleri ya da hasta bölgenin rezeksiyonu uygulanır.

Puestow Ameliyatı, sadece Wirsung kanal çapı belirgin olarak artmış olgularda yapılır. Pankreas ön yüzüne longitudinal bir insizyon yapılarak Wirsung ortaya konur. Buraya bir jejunum ansı roux-n-y şeklinde anastomoz edilir.

Whipple Ameliyatı, pankreas başını tutan komplikasyonlu olgularda yapılır.

Beger Ameliyatı, pankreas başının periampüller bölgesi rezeke edilir ve bu bölge roux en y şeklinde hazırlanan bir jejunum ansı ile anastomoz edilir.

Frey Ameliyatı, pankreas ön yüzüne longitudinal bir insizyon yapılarak Wirsung ortaya konur ve tüm kanal baştan kuyruğa eksize edilir. Buraya bir jejunum ansı roux-n-y şeklinde anastomoz edilir.

Parsiyel veya Total pankreatektomi, kronik pankreatitin tuttuğu bölge yada eğer tümünü tutuyorsa tamamı eksize edilir (105).

3. LİTERATÜR BİLGİSİ

Akut pankreatit insidansı giderak artan (75/100000) oldukça yaygın bir abdominal rahatsızlıktır (106). Klinik spektrumu hafif, kendini sınırlayan türünden , bazı hastalarda ani olarak fatal sonuçlar doğurabilecek şiddette olanına kadar değişiklik gösterir.

Bu güne kadar akut pankreatit tanısında geliştirilen herhangi bir altın standart yoktur, örneğin akut pankreatitin kesin teşhisine izin veren herhangi bir klinik, labaratuvar veya radyolojik kriter sistemi bulunmamaktadır (107, 108). Kilinik bir oluşumda akut pankreatit diağnozunu ; hasta hikayesi, klinik değerlendirme enzim ölçümü ve görüntüleme çalışmaları temeline dayandırmak nispeten kolaydır (109). Ancak eğer klinik durum atipik ise, akut pankreatit saptanması oldukça zor olan bir hastalık olabilir. Hastalığı ciddi olan ya da ağrısız bir hastada veya post operatif bir durumda, eğer semptomların başlamasından sonra uzunca bir zaman geçmişse, bu durum diağnozda güçlüklerle neden olabilir. Fatal akut pankreatit vakalarında %42'ye kadar ulaşan bir kısmı otopsiye kadar saptanamamaktadır (110, 111).

Akut pankreatitli vakaların %90'ında görülen en önde gelen semptom hastaların yarısında sırta vuran üst abdominal ağrıdır (107). Britanya'da yapılan bir çalışmada başlangıçta yapılan değerlendirme spesifik ancak yeteri kadar sensitive değildir, ciddi vakaların sadece üçte biri saptanır. Bu nedenle akut pankreatit en öngörülmez acil durumlardan biridir (110, 113, 114). 48 saat sonra ciddi akut pankreatiti olan hastaları saptamanın sensitivitesi daha iyi bir düzeye gelir ancak klinik bir karar verme durumundaki değeri hala sınırlı durumdadır.

Akut pankreatit atağının ilk gününde karaciğer fonksiyon testlerindeki belirgin değişiklik bilier etyoloji ile olan ilgisi otuz yıldan fazla süredir bilinmektedir (116). Bu zamandan beri bilier sebebi saptamak için kullanımı kolay, ucuz ve güvenli yöntemler araştırılmıştır. Sonuç olarak bilier kaynaklı akut pankreatit olgularında AST, ALT, Total Bilürübin ve ALP istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (115, 117-121).

Transaminazların bilier orginli akut pankreatitte daha değerli oldukları görülmüştür (122). Bu çalışmaya göre transaminazların normalin 3 katı olması bilier orginli akut pankreatitteki pozitif prediktif değeri %95'tir.

Son zamanlarda, kolelitiazis ve koledokolitiazis teşhisinde en güvenilir teknik olarak Endoskopik ultrason (EUS) karşımıza çıkmaktadır (123). Bu nedenle çoğu otör biokimyasal anormallikleri tekrar değerlendirmiştir. Ammori ve ark. (124) karaciğer fonksiyon testlerinin sensitivite, spesifite , pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %91, %100,%100 ve %85 olarak saptamıştır. Bu değerlendirmeyi EUS ile birleştirdikten sonra değerler sırasıyla %98, %100, %100 ve %96'ya ulaşmıştır.

Elman et al. 1929'da akut pankreatitli hastalarda serum amilaz ölçümünün değerini tanımlamıştır. Günümüzde de en sık kullanılan tanısal testtir (125). Sensitivitesini hesaplamak zordur. Çünkü artmış serum amilaz seviyesi sık olarak diagnostik kriter olarak kullanılır (126-129). Akut pankreatit başlangıcında serum amilaz konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir ve 3-5 gün içinde normale döner. Bu nedenle amilaz akut pankreatitli hastaların izlenmesinde kullanılmamalıdır. Serum amilaz düzeyi ne hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir ne de prognostik bir değeri vardır. Bilir akut pankreatitte değerler alkolik akut pankreatit hastalarınınkisine göre daha yüksek olma eğilimindedir. Hiperlipidemi amilaz ölçümüyle etkileşir ve yalnız negatif sonuçlar alınmasına neden olabilir (130). Hiperlipidemi sırasında serum amilazı inhibe olabilir (131).

Serum amilaz aktivitesi sadece pankreas kaynaklı değildir. Ayrıca fallop tüpleri, akciğer ve karaciğerde de üretilmektedir. Bu amilazlar farklı fizikokimyasal özellikler sergilemektedir. Pankreatik izoamilaz ölçümleri rutin yapılamamasına rağmen total amilaz değerlerinden daha spesifiktir ve hastalığın başlangıcından sonuna kadar yüksekliği devam edebilir (126, 132, 133).

Serum lipazının büyük bir kısmı pankreas kaynaklıdır. Akut pankreatit tanısında amilaza göre daha sensitive ve spesifik olduğunu gösteren yayınlar vardır (129, 134, 135). Serum lipaz seviyesi kitlerinin kolay ulaşılabilir olmamasından dolayı kullanımı sık değildir. Lipazın en önemli avantajı amilaza göre uzun bir süre enzim aktivitesi yükselmiş olarak kalır ve alkol kaynaklı pankreatitte ise amilazdan daha şiddetli biçimde artış gösterir (129).

Akut pankreatitte diğer pankreas enzimlerinde olduğu gibi tripsinojen salgısında da artış olur. Hatta kan tripsinojen-2 düzeyinin akut pankreatit şiddetiyle ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (86). Akut pankreatit patofizyolojisinde tripsinojenin rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. Güçlü proteolitik etkisi nedeniyle doku içinde otodigestiona neden olabilmektedir (86, 87).

Sağlıklı insanların idrarında tripsinojen-2 miktarı, tripsinojen-1'den daha fazladır. Üstelik, AP'lerde tripsinojen-2 sekresyonu, tripsinojen-1'den daha fazla olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, akut pankreatit tanısı veya diğer pankreasla ilgili fizyolojik/patolojik değerlendirmelerde en sık tercih edilen izoenzim tripsinojen-2'dir (88, 89).

Methemalbumin tayini, tanıda ve özellikle prognoz tayininde önemlidir. Hemoglobinin nekroz dokusunda yıkılmasıyla ortaya çıkan hematinin albümine bağlanmasına bağlıdır (58)

Serum immünoreaktif tripsin, kimotripsin, elastaz, fosfolipaz A2, alfa 2 makroglobülin seviyesi, karboksipeptidaz ve karboksielastaz düzeyleri akut pankreatit tanısında değerli olabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda amilaz ve lipaz değerlerinin kullanılmasına bir üstünlük sağlanamamıştır (127, 129, 130, 134, 135, 136).

Parasentez ve peritoneal eksuda veya peritoneal kavitenin lavajı sonrası alınan sıvının incelenmesi akut pankreatit tanısında kullanılabilir. Ancak pankreatiti diğer akut karın nedenlerinden ayırmada pek başarılı değildir (137).

Günümüzde akut pankreatit tanısında biyokimyasal değişikliklerden çok, radyolojik olarak anatomik değişikliklere bakılarak tanı konulmaktadır. Çünkü daha güvenilirlerdir. Bu bağlamda tanıda en sık başvurulan ve en güvenilir yöntem olarak abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) öne çıkmaktadır (92, 93). Her ne kadar akut pankreatit tanısında BT ön planda olsa da; pahalı, zaman alan, ekipman ve transfer gerektiren bir yöntemdir. Ayrıca hastaya iyonize radyasyon verilir, kontrast maddeye karşı toksisite ve allerji riskleri de vardır (94).

Literatür incelemesinde de görüldüğü gibi akut pankreatitin kesin tanı kriteri yoktur. Biz de bu çalışmamızda bir immunokromotografik dipstick test ile idrarda kalitatitif tripsinojen-2 ölçümünü yaparak kolay, ucuz, hızlı ve noninvazif olan bu yöntemin akut pankreatitin tanısındaki değerini araştırdık.

4. MATERYAL VE METOD

Lokal etik kurul onamı alındıktan sonra prospektif, randomize, klinik çalışma planlanarak 149 (78 erkek, 71 kadın; erkek/kadın: 1.11; yaş aralığı:16-83; ortalama yaş: 37.4) hasta üzerinde çalışıldı.

Grup-1 ve grup-2'deki hastalar acil cerrahi birimine karın ağrısı şikayetiyle başvuran hastalar arasından seçilmiş olup; travmalı ve acil cerrahi girişim gerektiren olgular çalışmaya alınmadı. Grup-3'deki olgular Genel Cerrahi kliniklerinde elektif cerrahi girişim için yatan ve henüz ameliyat olmamış inguinal herni tanılı olgulardır. Bu gruba, boğulmuş ya da büyük (Nyhus tip-3C) inguinal hernisi olan veya karın ağrısına neden olabilecek ciddi ek hastalığı olan olgular alınmamıştır.

Çalışmaya alınan her hastaya bilgilendirilmiş onam formu okutturularak kendi el yazılarıyla onamları alınmıştır. Tüm olgulara abdominal BT çekilmiş ve bunlar çalışma gruplarından habersiz olan radyoloji uzmanları tarafından değerlendirilmiştir. Abdominal BT'de; pankreas çapında artma, pankreas kontürlerinde düzensizlik, peripankreatik sıvı, peripankreatik gaz bulgularından en az birinin pozitif olduğu olgular akut pankreatit olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar, bir miktar miksiyon yaptıktan sonraki idrarlarından 50ml kadarını nonsteril, standart, plastik idrar örnekleme kaplarına yapmaları konusunda bilgilendirildiler. Bu şekilde tüm olgulardan alınan idrar örneği içine Actim pancreatitis test strip (Medix Biochemica®) sokularak en az 10 dakika beklendi. Stripin aktif bölgesinde mavi çizgi oluşan olgularda test pozitif olarak değerlendirildi (Resim 11).

Olgular üç eşit gruba ayrıldı:

Grup-1: Acil cerrahi birimine karın ağrısı ile başvurup, abdominal BT'de akut pankreatit tanısı koyduğumuz 50 (18 erkek, 32 kadın; erkek/kadın: 0.56; yaş aralığı: 19-75, ortalama yaş; 43.4) olguda idrarda tripsinojen-2 ve kanda; amilaz, lökosit, glukoz, LDH, AST bakıldı.

Grup-2: Acil cerrahi birimine karın ağrısı ile başvurup, abdominal BT görünümü akut pankreatitle uyumlu olmayan 49 (22 erkek, 27 kadın; erkek/kadın: 0.85; yaş aralığı; 21-83; ortalama yaş; 47.3) olguda idrarda tripsinojen-2 ve kanda; amilaz, lökosit, glukoz, LDH, AST bakıldı.

Grup-3: Bu grup, karın ağrısı olmayan ve elektif inguinal herni ameliyatı için Genel Cerrahi kliniklerine yatırılan olgulardan oluşmaktadır (n:50, 38erkek, 12 kadın; erkek/kadın: 3.1; yaş aralığı: 16-47; ortalama yaş: 32.2). Bu olguların tümüne abdominal BT çekilmiş ve idrarda tripsinojen-2 bakılmıştır.



Resim 11: Actim pankreatitis® testin piyasada bulunan t3p3 ve idrara batırma ubuğu

5. SONUÇLAR

İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı kullanılarak yapılmış olup, veriler ki-kare, Anova ve Mann Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve “p” değerinin 0.05’den küçük olması “anamlı”, 0.001’den küçük olması ise “ileri derecede anlamlı” olarak yorumlanmıştır.

A.pankreatit(Grup-1) ve hasta kontrol grubunun (Grup-2) yaş ortalaması, sağlam kontrol grubuna(Grup-3) göre anlamlı derecede daha fazladır (p<0.001) (Tablo- 8).

A.pankreatit ve hasta kontrol gruplarında kadın hastaların sayısı, sağlam kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazladır (p<0.001) (Tablo-9).

	Grup-1		Grup-2		Grup-3		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
YAŞ	51,16	16,64	45,00	18,74	38,04	14,66	,001

Tablo 8: Grupların yaş ortalamaları (ANOVA)

	Grup-1		Grup-2		Grup-3			
	n	%	n	%	n	%	Ki-kare	P
CINS								
Erkek	18	36,0	26	53,1	41	82,0		
Kadın	32	64,0	23	46,9	9	18,0	22,06	0,000***

Tablo 9: Gruplar arasında cinsiyet dağılımı (ki-kare)

Grup- 1	n	%
Karın USG		
Negatif	7	17,5
Pozitif	33	82,5
Karın BT		
Negatif	8	16,0
Pozitif	42	84,0

Tablo 10: Akut Pankreatitli hastalarda karın BT ve karın USG sonuçları

Anova ve Mann Whitney U testleri ile yapılan analizde gruplar arasındaki aritmetik ortalamalar karşılaştırılmıştır. Grup-1’de kan amilaz, LDH ve AST değerleri Grup-2’ye göre ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.001$), lökosit ve glukoz değerleri ise anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur (tablo-11).

Kan Değerleri	Grup-1		Grup-2		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Amilaz (u/l)	1149.14	1052.00	84.55	104.24	<0.001
Lökosit (/mm ³)	12686.20	4287.77	10786.12	5267.88	0.015
Glukoz (mg/dl)	154.04	75.19	123.31	36.33	0.044
LDH (u/l)	922.88	1009.35	452.82	348.35	<0.001
AST (iu/l)	225.20	185.60	72.14	115.90	<0.001

Tablo 11: Grup-1 ve 2’nin kan değerleri

Grup-1 ve 2’deki olguların idrarda tripsinojen-2 kantitatif ölçüm sonuçları tablo-12’de gösterilmiştir.

Grup-3’deki olguların tümünde idrarda tripsinojen-2 negatiftir ve abdominal BT’lerinde hiçbir AP bulgusu saptanmamıştır.

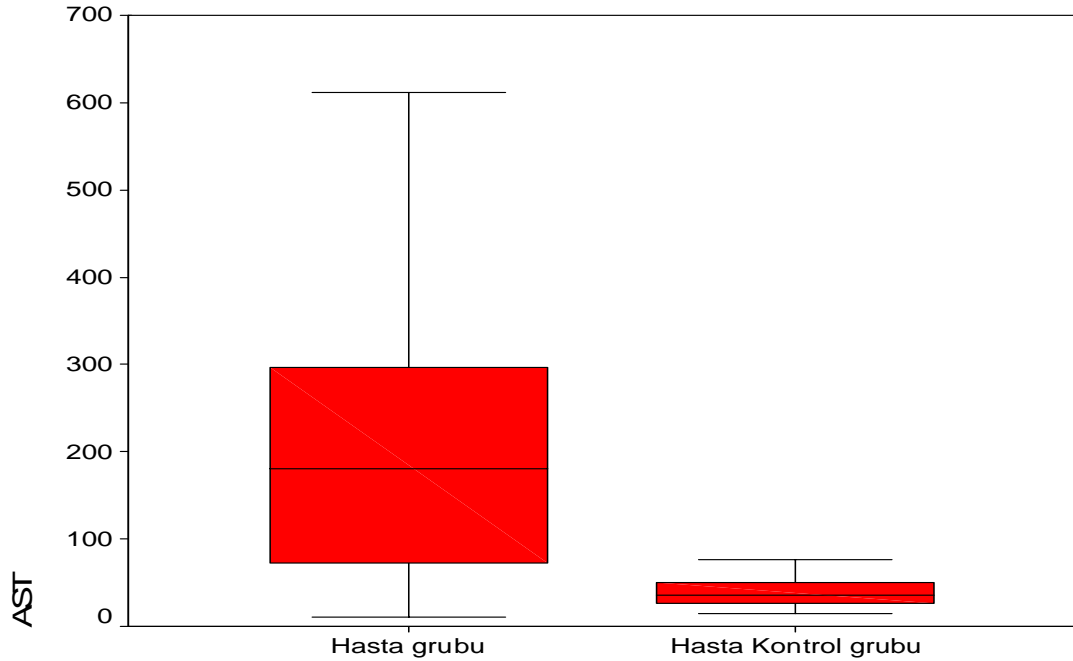
Bu değerlere göre idrarda tripsinojen-2 ölçümünün AP tanısındaki sensitivitesi % 56, spesifitesi %93.9, pozitif prediktif değeri %90.3, negatif prediktif değeri ise %67.6’dır.

Grup-1’de idrarda tripsinojen-2 negatif bulunan 22 olgunun 19 tanesinde (%86.3) amilaz yüksek, 20 tanesinde (%90.9) ise lökosit, glukoz, LDH veya AST değerlerinden en az ikisi yüksekti.

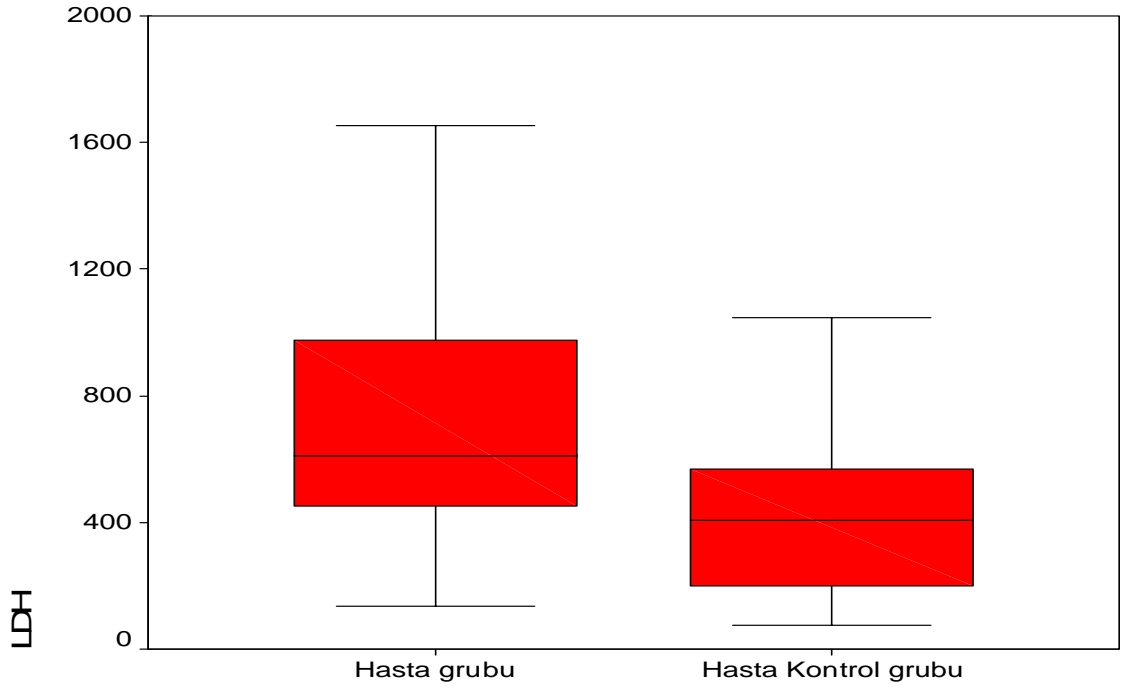
Grup-2’de idrarda tripsinojen-2 negatif bulunan üç olgu ayrıntılı olarak incelendiğinde; birinde acil cerrahi birimine başvurduktan 8 saat sonra akut karın tablosu gelişti. Yapılan laparotomide duodenum birinci bölüm ön yüzde perforate peptik ülser olduğu görüldü. Bu patoloji için Graham prosedürü uygulandı. İkinci olguda distal koledokta taş ve hafif düzeyde mekanik iktere neden olacak kolanjit vardı. Üçüncü olguda ise iki hafta önce geçirilmiş kolon rezeksiyonu hikayesi vardı ve 48 saatlik klinik takip sonrasında enterokutanöz fistül tanısı konuldu.

İdrarda tripsinojen	Pozitif		Negatif		Toplam
	N	%	n	%	
Grup-1	28	56.0	22	44.0	50
Grup-2	3	6.1	46	93.9	49
Toplam	31	31.3	68	68.7	99

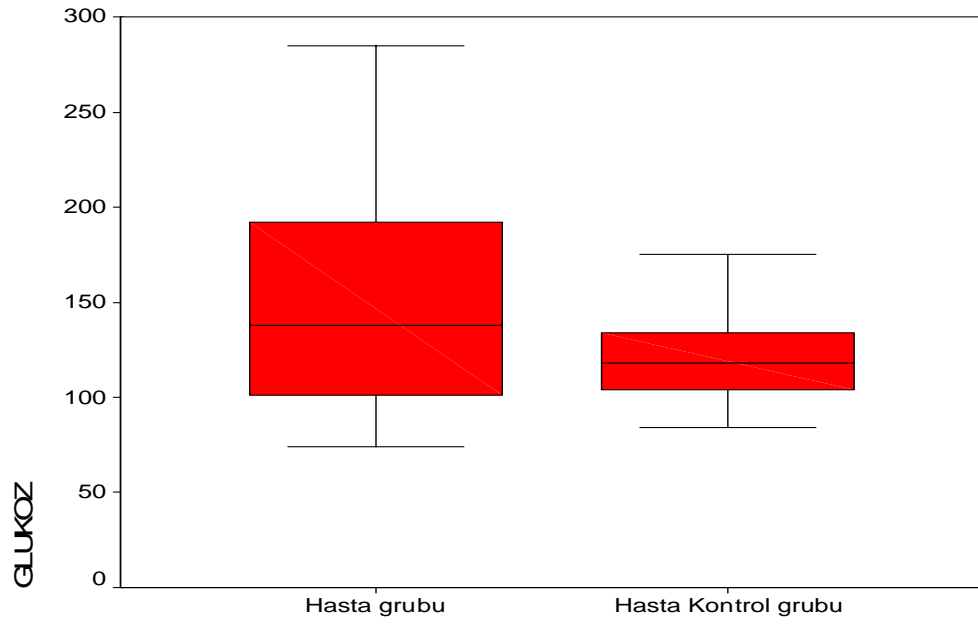
Tablo12: Grup-1 ve 2’deki olguların idrarda tripsinojen-2 kantitatif ölçüm sonuçları ($\chi^2=28.62$, $p<0.001$).



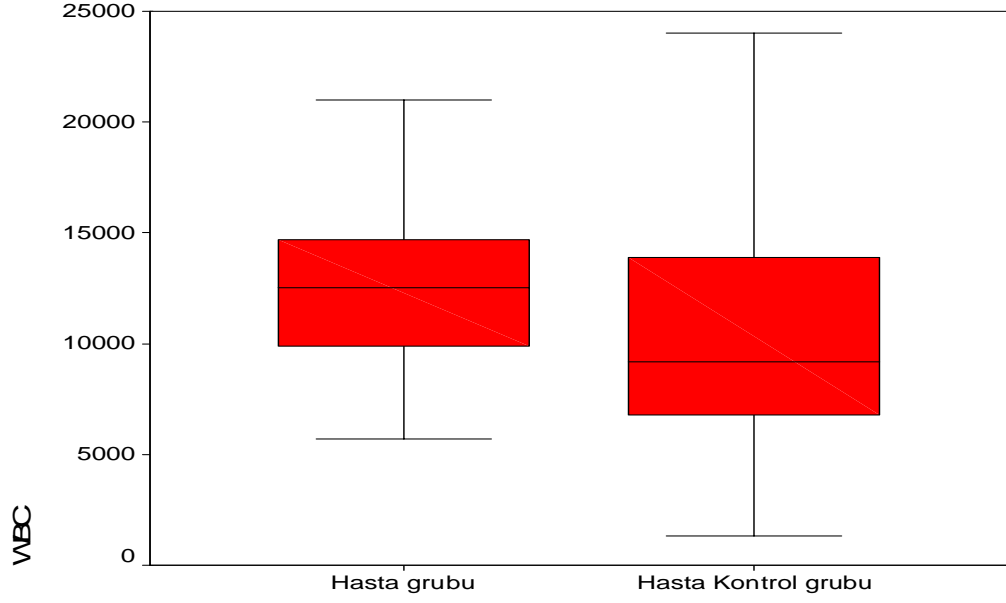
Grafik 1: Grupların AST değerlerinin grafiksel analizi



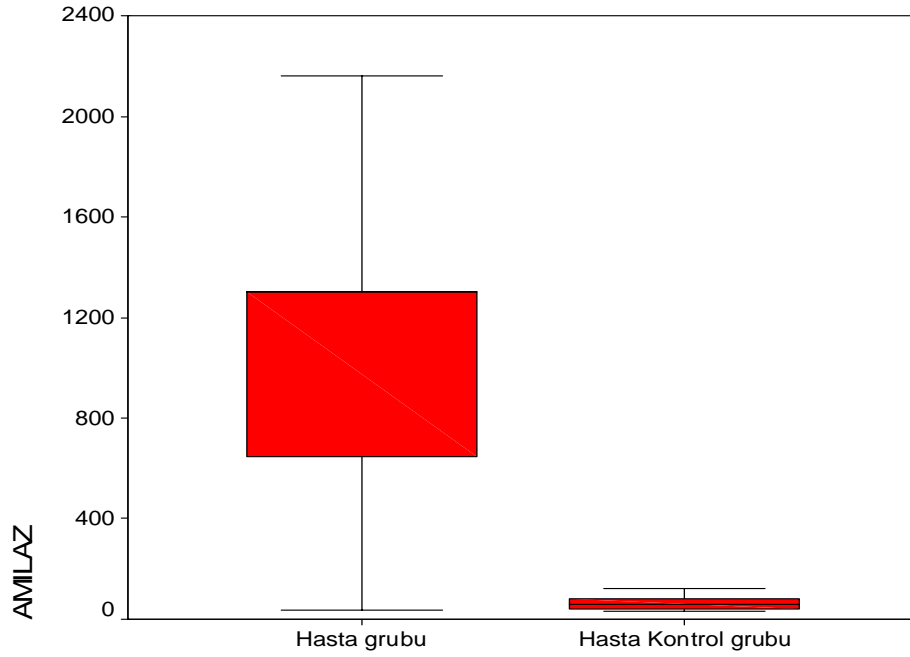
Grafik 2: Grupların kan LDH değerlerinin grafiksel analizi



Grafik 3: Grupların kan glukoz değerlerinin grafiksel analizi



Grafik 4: Grupların WBC değerlerinin grafiksel analizi



Grafik 5: Grupların kan Amilaz değerlerinin grafiksel analizi

6. TARTIŞMA

Tripsinojen, pankreasın ekzokrin salgı yapan hücrelerinden salgılanan, 25kd ağırlığında bir proenzimdir. Duodenumda, enterokinaz enzimi ile aktif formu olan Tripsin'e dönüşür. Tripsin kendisi güçlü bir proteolitik enzim olmakla birlikte protein sindiriminde rol alan diğer enzimleri de aktifleme özelliğine sahiptir (85, 86).

Akut pankreatitte diğer pankreas enzimlerinde olduğu gibi tripsinojen salgısında da artış olur. Hatta kan tripsinojen-2 düzeyinin akut pankreatit şiddetiyle ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (86). Akut pankreatit patofizyolojisinde tripsinojenin rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. Güçlü proteolitik etkisi nedeniyle doku içinde otodigestiona neden olabilmektedir (86, 87).

Tripsinojenin iki izoenzimi vardır; tripsinojen-1 ve tripsinojen-2. Her ikisi de pankreas ekzokrin sekresyonu içinde yüksek oranda bulunurlar ancak kana geçişleri çok düşük oranlarda olmaktadır. Moleküler boyutları çok küçük olduğundan glomerüllerden tamamen filtre olurlar. Bilinmeyen bir mekanizma ile tripsinojen-2'nin tübüler reapsorbsiyonu çok daha az gerçekleşir. Sonuç olarak, idrarda tripsinojen-2 konsantrasyonu diğer izoenzimden çok daha fazladır (88).

Sağlıklı insanların idrarında tripsinojen-2 miktarı, tripsinojen-1'den daha fazladır. Üstelik, akut pankreatitlerde tripsinojen-2 sekresyonu, tripsinojen-1'den daha fazla olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, akut pankreatit tanısı veya diğer pankreasla ilgili fizyolojik/patolojik değerlendirmelerde en sık tercih edilen izoenzim tripsinojen-2'dir (88, 89).

Bu çalışmada idrarda tripsinojen-2 tespiti için kullandığımız yöntem, bir immunokromotografik kantitatif strip testtir. Test çubuğunun aktif bölgesinde tripsinojen-2 molekülündeki bir epitopa spesifik olan antikorlar bulunur. Bu antikorlar mavi lateks partikülleriyle bağlanmış durumdadır. Çubuk idrara daldırıldığında tripsinojen-2 molekülleri antikorlarla birleşir. Eğer idrarda 50ng/ml'den daha fazla oranda tripsinojen-2 varsa mavi lateks partiküllerinden oluşan çizgi maksimum üç dakika içinde gözle görünür hale gelir. Bu durum, testin pozitif olduğunu gösterir.

Amilaz ve lipaz Akut pankreatit tanısında en sık kullanılan enzimlerdir (90). Ancak spesifite ve sensitiviteyi yüksek değildir. Kemppainen ve arkadaşlarının çalışmasında serum amilazının akut pankreatit tanısındaki sensitivitesi %85, spesifitesi %91; idrar amilazının ki ise sırasıyla %83, %88 olarak bulunmuştur (88).

Treacy ve arkadaşlarının çalışmasında ise akut pankreatit tanısında serum amilazının sensitivitesi %45, spesifitesi %97; idrar amilazının ki sırasıyla; %63 ve %85, serum lipazı ise; %67 ve %97 olarak bulunmuştur (91).

Üstelik bu enzimler akut karın sendromuna neden olan süreçlerde de sıklıkla yükselirler. Dolayısıyla karın ağrısı olan olgularda yalancı pozitiflik oranları daha da yüksek olabilir.

Günümüzde akut pankreatit tanısında biyokimyasal değişikliklerden çok, radyolojik olarak anatomik değişikliklere bakılarak tanı konulmaktadır. Çünkü daha güvenilirlerdir. Bu bağlamda tanıda en sık başvuru ve en güvenilir yöntem olarak abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çıkmaktadır (92, 93). Her ne kadar akut pankreatit tanısında BT ön planda olsa da; pahalı, zaman alan, ekipman ve transfer gerektiren bir yöntemdir. Ayrıca hastaya iyonize radyasyon verilir, kontrast maddeye karşı toksisite ve allerji riskleri de vardır (94).

Hafif akut pankreatitlerde BT'nin sensitivite ve spesivitesi tam olarak bilinmemektedir. Çünkü bu tür olgularda akut pankreatit tanısı akla gelmeyebilir, gelse bile klinik değerlendirmede genellikle BT'ye gereksinim duyulmaz. Cases ve arkadaşlarının 148 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hafif akut pankreatit olgularında BT'nin tanısal sensitivitesini %53, spesifitesini %90 olarak bulurken; aynı serideki ağır akut pankreatit olgularında bu oranları sırasıyla %100 ve %61 olarak bulmuşlardır (95). Hafif akut pankreatit tanısı konulan olgularda tanının şüpheli olduğu unutulmamalıdır. Çünkü tanı genellikle; klinik bulgular ve yükselmiş serum amilaz değerleri ile konur. Benzer klinik bulgular ve hiperamilazemiye neden olacak birçok patolojik durum vardır.

Bizim çalışmamızda da BT'de akut pankreatit bulguları olan olgulardaki (Grup-1) ortalama amilaz, LDH ve AST değerleri, karın ağrısı olup BT'de akut pankreatit bulguları olmayan olgulara (Grup-2) göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde yüksekti. Grup-1'deki olguların sadece üç tanesinde (%6) kan amilaz düzeyi normaldi. Ancak bunların ikisinde lökositoz vardı ve LDH ve AST değerleri yüksekti.

BT'nin tanıdaki bu yüksek güvenilirliği nedeniyle biz tripsinojen-2'nin akut pankreatit tanısındaki değerini sadece BT'de akut pankreatit bulguları pozitif olan olgularla karşılaştırmayı uygun bulduk. Grup-1'deki olguların %94'ünde hiperamilazeminin olması tanımımızı daha da güçlendirmiştir. Grup-1'de ayrıca LDH ve AST değerleri istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde yüksekti.

Literatürde karın ağrısı ile birlikte hiperamilazemi, tek başına abdominal ultrasonografi, tek başına hiperlipazemi veya amilazüri ile akut pankreatit tanısı konularak yapılan karşılaştırmalı çalışmalar vardır (89,90,85,91).

Literatürde idrarda kantitatif tripsinojen pozitifliğinin sensitivitesi %92-96, spesivitesi ise %92-95 arasında değişen değerlerde yer almaktadır (85-89). Bu çalışmada elde ettiğimiz spesivite değeri literatür ile uyumludur (%93.9). Ancak tanı kriteri olarak, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi karın ağrısı, hiperamilazemi, hiperlipazemi, amilazüri gibi kriterleri tek başlarına kullanmamış olmamıza ve sadece BT bulguları pozitif olan olguları tercih ederek yanlış akut pankreatit tanı olgularımızı en aza indirmemize rağmen, %56 olarak bulduğumuz sensitivite değeri literatüre göre oldukça düşüktür.

Yanlış pozitif sonuç elde ettiğimiz üç olguda pankreas ekzokrin salgısını uyaracak ciddi intraabdominal inflamasyonlar vardı. Nitekim her üç olguda da lökositoz mevcuttu, bir tanesinde ise (peptik ülser perforasyonlu olgu) hiperamliazemi vardı.

Sonuç olarak; idrarda tripsinojen-2'nin negatif olması akut pankreatit tanısını ekarte ettirmese de, pozitif olması akut pankreatit tanısında değerli olan kolay, ucuz, hızlı ve noninvazif bir yöntemdir.

7. ÖZET

Amaç: Akut pankreatitin (AP) kesin tanı kriteri yoktur. Bu çalışmada bir immunokromotografik dipstick test ile idrarda kalitatif tripsinojen-2 ölçümünün akut pankreatit tanısındaki değeri araştırılmıştır.

Materyal-Metod: Prospektif, randomize, klinik çalışma planlanarak 149 (78 erkek, 71 kadın; erkek/kadın: 1.11; yaş aralığı:16-83; ortalama yaş: 37.4) hasta üzerinde çalışıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı: Acil cerrahi birimine karın ağrısı ile başvurup, abdominal BT’de akut pankreatit tanısı koyduğumuz 50 olgu (grup-1), acil cerrahi birimine karın ağrısı ile başvurup, abdominal BT görünümü akut pankreatitle uyumlu olmayan 49 olgu (grup-2), karın ağrısı olmayan ve elektif inguinal herni ameliyatı için Genel Cerrahi kliniklerine yatırılan 50 olgu (grup-3). Tüm olgulara abdominal bilgisayarlı tomografi çekildi, ve idrarda tripsinojen-2 bakıldı. Grup-1 ve 2’de ise ayrıca serumda; amilaz, lökosit, glukoz, LDH, AST bakıldı.

Bulgular: Akut pankreatit tanısı konulan 50 olgunun 28’inde (%56)’sında idrarda tripsinojen-2 kalitatif ölçümü pozitif (sensitivite %56), 22’sinde (%44) negatif bulundu. Karın ağrısı olup akut pankreatiti olmayan 49 olgunun ise 3’ünde (%6.1) pozitif, (spesifite %90.9), 46’sında (%93.9) negatif bulundu. Karın ağrısı olmayan diğer kontrol grubunda ise (n:50) test %100 negatifti. Yanlış pozitif sonuç elde ettiğimiz üç olguda da pankreas ekzokrin salgısını uyaracak ciddi intraabdominal inflamasyonlar ve lökositoz vardı.

Tartışma: Akut karın ağrısı ile başvuran olgularda idrarda tripsinojen-2’nin negatif olması AP tanısını ekarte ettirmez, ileri tetkiklere gereksinim vardır. Testin pozitif olması ise akut pankreatit tanısında değerli olan kolay, ucuz, hızlı ve noninvazif bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, tanı, tripsinojen-2

8. İNGİLİZCE ÖZET

Title: Effectivity of qualitative urinary trypsinogen-2 measurement in the diagnosis of acute pancreatitis: A prospective, randomized, clinical study.

Background: Acute pancreatitis lacks from a definite diagnostic criteria. In the present study we investigated the value of the qualitative urinary trypsinogen-2 measurement in the diagnosis of acute pancreatitis by an immuno-chromatographic dipstick test.

Methods: A prospective, randomized, clinical trial was planned on 149 patients (78 male, 71 female; male/female: 1.11; age range: 16-83; mean age: 37.4). Patients were divided into three groups: 50 cases who referred to our emergency surgical unit due to abdominal pain and diagnosed with acute pancreatitis by abdominal computerized tomography (CT) (Group 1); 49 cases who referred to our emergency surgical unit due to abdominal pain and whose abdominal CTs were incompatible with acute pancreatitis (Group 2); 50 cases who referred to without evidence of acute abdominal disease and admitted for elective inguinal herni operation to general surgery clinics. Qualitative urinary trypsinogen-2 measurement, abdominal CT, blood amylase, leukocyte, glucose, LDH and AST values were obtained in all cases.

Results: In group 1, urinary trypsinogen-2 measurement was found positive in 28 (56%) cases out of 50 cases diagnosed with acute pancreatitis (56% sensitivity) and negative in 22 cases (44%). In group 2, results were found positive in 3 cases out of 49 (6.1%) patients with an abdominal pain and who lacked from an acute pancreatitis diagnosis, and negative in 46 cases (90.9% specificity). Severe intra-abdominal inflammations and leukocytosis was present in three cases of group 2 where we obtained erroneous positive results which may stimulate the pancreatic exocrine secretion.

Conclusion: As the qualitative measurement of urinary trypsinogen-2 is negative in patients who referred to our clinics due to abdominal pain shall not be discarded for an acute pancreatitis diagnosis, whereas further advanced studies may be required. A positive test is a valuable tool in the diagnosis of acute pancreatitis and is an easy, inexpensive, rapid and noninvasive method.

Key words: Acute pancreatitis, diagnosis, trypsinojen-2

9. KAYNAKLAR

1. Ammann D, Warshaw AL. Acute pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. 'Bockus Gastroenteroloji.4th ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1985. p. 3993-3997
2. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management.1st ed. London: Bailliere Tindall; 1988. p. 1-36
3. Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary; The contribution of Reginald. Fitz Ann Surg 1990; 19: 779-786
4. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In : Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 116-125
5. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. A lethal disease of increasing incidence. Gut 1985; 26: 724-726
6. Mora A, Perez Mateo M, Viedma JA. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. Gut 1997; 40: 794-797
7. Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis. Gut 1990; 31: 1138-1148
8. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. Gut 1999; 45: 311-316
9. Sunamura M, Sinibuya K, Yamamoto J. Early microcirculatory derangement in mild and severe pancreatitis models in mice. Surg Today 2001; 31: 634-642
10. Austin JL, Reber HA. Pathophysiology of acute pancreatitis. In: Howard J.M., editor. Surgical Diseases Of The Pancreas.1 st ed. Washington: Lea & Feiberg; 1987. p. 377-385
11. Korsten MA, Dlugozs JW, Saeli J, Lieber CS. İnhibition of Cathepsin B reduces the severity of experimental pancreatitis in the rat. Gastroenterol 1990; 98: 223-226
12. Wong ECC, Burch AW, Rosenblum JL, Ladenson LH, Score MG. The clinical chemistry laboratory and pancreatitis. Clin Chem 1993; 39: 234-243
13. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994; 330: 1198-1210
14. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am 1989; 27: 19-37
15. Gunn IR, Faye S, Clavron MG. Prospective evaluation of urinary amylase test strip. Lancet 1986; 11: 51-62
16. Rinderknecht H, Geokas MG. Anionic and cationic trypsinogens (trypsins) in mammalian pancreas. Enzyme 1976; 14:116-130
17. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997. p. 1156-1165

18. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton& Lande; 1997. p. 1899-1905
19. Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y, editor. Pankreas Cerrahisi. İstanbul: Logos; 1991. p. 119-137
20. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin North Am 1999; 79: 699-710
21. Yavuz N, Ergüney S. Akut Pankreatitte serum elastaz 1'in tanısal ve prognostik değeri. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1998; 263-264
22. Türkmen A. Dopamin, kortizol, düşük molekül ağırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40'ın akut pankreatit üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel çalışma. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (uzmanlık tezi) 1994
23. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of acute pankreatitis. Ann Surg 1984; 200: 405-443
24. Edward L Bardley. İndications for Surgery in Necrotizing Pancreatitis- A Millennial Review. Pancreas 2001; 1: 1-3
25. Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatic surgery. Am J Surg 2001; 182: 547-551
26. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998
27. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998
28. Koçar İ.H., Mas R., Ünal M.T., Özütemiz Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara 2004, p. 1-5
29. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992. p. 254-255
30. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985. p. 220-224
31. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000
32. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In:Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555
33. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology.6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981
34. Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surgery 1995; 82; 6-13
35. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin N Am 1999; 79: 699-709
36. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. Gastroenterology 1986 ; 91: 433-438

37. Banks PA. İnfekted necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogasroenterology* 1991; 38: 116-119
38. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 148-154
39. Tarpila E, Nystrom PO, Franzen L , Ihse I. Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1993 ; 159: 109-113
40. Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813-815
41. H.Yanar, C. Ertekin, I. Ayalp. Acil Cerrahi Ve Travmatoloji kongresi bildirisi, 2003 Kayseri
42. Kelly TR. Gallstone pankreatitis. *Pathophysiology Surgery* 1976; 80: 488-492
43. Police A, Wazmon K, Smolin M.. Development of gallstone pancreatitis; The rol of common channel. *Arch Surg* 1984; 119: 1299-1300
44. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pankreastitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 934-938
45. Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In: Zuiderma GD, editor. *Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract*. 4th ed. W.B. Saunders Company 1996. p. 18-37.
46. Ranson JHC, Roses DF, Fink SD. Early respiratory in sufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 178: 75-79
47. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y. Pankreas cerrahisi 1991; 119-134
48. Sodeman WA, Sodeman TM. Pathophysiology of the pancreas. *Pathologic physiology mechanism of disease*. 7th ed. 1985; 32: 922-963
49. Sabiston D. *Textbook of surgery*. Fourteenth edition: 1076-1108
50. Yılmaz U, Gören A. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri 2th ed. 1991
51. Aderson . *Anderson's pathology*. 9th ed. 1990.
52. Kumar, Robind. *Pathologic basis of disease*. 4th ed.1987.
53. Çalangu S, Güler K. Acil dahiliye. 1995: 335-357
54. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In: Sabiston DC, editor. *Textbook of surgery*. 14 th ed.1991. p. 1076-1107
55. Mayer KL, Ho Hs, Frey CF. The Pancreas. In: Cameron JL, editor. *Current Surgical Therapy*. 6th ed. Mosby Inc ; 1998. p. 487-543.
56. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 76: 1234-43
57. Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Akut pankreatit: Etiyoloji, klinik, tanı komplikasyonu ve medikal tedavi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000; 5: 20-30
58. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA. Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1987; 205: 123-126

59. Reber HA. Pancreas. In: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Graw-Hill cop; 1996. p. 1467-1501
60. Ali Menteş. Üst gastrointestinal sistem hastalıkları. 6.uzmanlık sonrası eğitim kursu kitapçığı: 2001. p. 35-40
61. Bloom SR, Polak JM. Somatostatin. British Med Jour Of Surgery 1987; 295: 288-290
62. Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterol 1991; 38: 97-100
63. Michael L, Steer, M. D. Acute necrotizing pancreatitis. Problems in general surgery 1997; 13: 145-160
64. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. Engl J Med 1993; 328: 228-231
65. Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. Crit Car Med 1988; 16: 89-95
66. Delorio AV, Vitale GC, Reynolds M, Larson GM. Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and ERCP. Surg Endosc 1995; 9: 392-396
67. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. Arch Surg 1994; 219: 909-913
68. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 121-125
69. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II:A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985 ; 13: 818-829
70. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF. Objective early identification of severe acute pancreatitis . Am J Gastroenterol 1974; 61: 443-451
71. Blamey SL, Imrie CW, O'Neil J. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut 1984; 25: 1340-4.
72. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP. Obesity; an important prognostic factor in acute pancreatitis. Br J Surg 1993; 80: 484-486
73. Mayer AD, Mc Mahon MJ. The diagnostic and prognostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. Gynecology and Obstetrics 85; 160: 507-512
74. Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. World J Surg 1997; 21: 143-148
75. Reber A. Howard. Pancreas. In: Schwartz I, editor. In Principles Surgery. 7 th ed. McGraw Hill Company; 1999.p.1467-1499
76. Guice KS, Greenfield LJ, Mulholand MW, Oldham KT, Zelenock GB. In: Lillemoe KD, editor. Surgery : Acute pancreatitis. Scientific principles and practice. 2nd ed.Philadelphia: Lippincot-Raven publishers; 1997: p. 874-888

77. Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. *Primary Care* 1996; 23: 1993-1997
78. Irving A, Gordon C. Acute pancreatitis. *Anesth Clin North Am* 1997; 56: 1224-1228
79. Pedrzolli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with Imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-483
80. Wertheimer MD, Norris CS. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1986; 121: 484-487
81. Warshaw AL, G Jin. Improved survival in 45 patients with pancreatic abscess. *Ann Surg* 1985; 202: 408-415
82. Bradley EL. Operative management of acute pancreatitis: ventral open packing. *Hepatogastroenterol* 1991; 38:134-138
83. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1985; 9: 972-979
84. Blake RL. Acute pancreatitis. *Primary care* 1988; 15 (1): 187 – 199
85. Kylanpaa-Back ML, Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedstrom J, Haapiainen R, Korvuo A, et al. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-1134
86. Hedstrom J, Kemppainen E, Andersen J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 424-430.
87. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, d'Alessandro A, Barakat B. Time-course and clinical value of the urine trypsinogen-2 dipstick test in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 269-274.
88. Kemppainen EA, Hedstorm J, Puolakkainen PA, Sainio VS, Haapiainen R, Perhoniemi V, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1394-1395
89. Kylanpaa-Back M, Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedstorm J, Haapiainen R, Perhoniemi V, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000; 87: 49-52
90. Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 459-462
91. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71: 577-582

92. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-723
93. Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riche F, Laisne MJ, Boudiaf M, et al. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 146-152
94. Wolf R, Ploeg RJ, Gooszen HG, Van der Jagt EJ. Diagnostic imaging in acute pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001 Oct 13; 145 (41): 1964-1970
95. Casas JD, Diaz R, Valderas G, Mariscal A, Cuadras P. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 569-574
96. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590
97. Mc Clave SA, Grene LM, Snider HL. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 1997; 21: 14-20
98. Windsor AC, Kanwar S, Li AG. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435
99. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 265-269
100. Mithöfer K, Fernandez- Del Castillo C, Ferraro MJ. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 232-240
101. Jenkins SA, Berein A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotid therapy in pancreatitis disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 349-361
102. Usadel KH, Uberla KK, Leuscher U. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. Result of a multicenter double-blind trial. *Dig. Dis Sci* 1985; 30: 992-996
103. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *Br J Surg* 1992; 78: 981-984
104. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 148-154
105. Sayek I. Pankreatit. In: Sayek I, editor. *Temel Cerrahi*. 3 th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1414-1417
106. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255-1260
107. Ranson HC. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136-142
108. Schölmerich J, Heinisch A, Leser HG. Diagnostic approach to acute pancreatitis: Diagnosis, assessment of etiology and prognosis. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40: 531-537
109. Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut* 1988; 29: 782-788

110. Larwin M. Circulating mediators in acute pancreatitis as predictors of severity. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 16-19
111. Gullo L, Migliori M, Olah A, Faskas G, Levy P, Arvanitakis C. Acute pancreatitis in five european countries.: etyology and mortality. *Pancreas* 2002; 24:223-227
112. Van Brummelen SE, Venneman NG, Van Erpecum KJ, VanBerge- Henegouwen GP. Acute idiopatic pancreatittis: does it really exist or is it a myth?. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(Suppl 239): 117-122
113. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randominized controlled trials of endoscopik retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3211-3214
114. Moore RD, Bone LR, Geller G, Mamon JA, Stokes EJ, Levine DM. Prevalence, detection and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 1989; 261: 403-407
115. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998; 338: 592-602
116. Paloyan D, Simonowizt D. Diagnostic considerations in acute alcoholic and gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1976; 32: 329-331
117. McMahan M, Pickford IR. Biochemical Prediction of gallstone early in an acute pancreatitis. *Lancet* 1979; 2: 541-543
118. Sadowski DC, Todd JK, Sutherland LR. Biochemical models as early predictors of the etiology of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 637-643
119. Goodman AJ, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Finlay DB, Fossard DP. Detection of gall stones after acute pancreatitis. *Gut* 1985; 26: 125-132
120. Van Gossum A, Seferian V, Rodzynek JJ, Wettendorff P, Cremer M, Delcourt A. Early detection of biliary pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 97-101
121. Wettendorff P, Van Gossum A, Delcourt A. Gallstones and acute hepatitis. *Lancet* 1981; 1: 675-677.
122. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parametres: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863-1866
123. Aube C, Delorme B; Yzet T, Burtin P, Leigot J, Pessaux P. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:55-62
124. Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, Roberts SA. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission : a revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas* 2003; 26: 32-35
125. Elman R, Arneson N, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease; clinical study. *Arch surg* 1929; 19: 943-946
126. Gumaste V.V. Diagnostic tests for acute pancreaitis. *Gastroenterologist* 1994; 2: 119-121

127. Ventrucci M, Gullo L; Daniele C, Priori P, Labo G. Clinical significance of serum pancreatic isoamylase, lipase and immunoreactive trypsin in pancreatic disease: a comparative study. *Digestion* 1983; 28: 71-74
128. Malfertheiner P, Kemmer TP: Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 97-99
129. Clavien PA, Burgan S, Moosa AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-1238
130. Stefanini P, Ermini M, Carboni M. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1965; 110: 866-869
131. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg* 1975; 182: 72-76
132. Durr GH. Value of pancreatic serum enzyme determination for diagnosis of acute pancreatitis. In *Diagnostic Procedures in pancreatic Disease*. P.Malfertheiner , editor. New York: Springer ;1986. p. 84-91
133. Koehler DF, Eckfeldt JH, Levitt MD. Diagnostic value of routine isoamilase assay of hyperamylasemic serum. *Gastroenterology* 1982; 82: 887-891
134. Eckfeldt JH, Levitt M.D. Diagnostic enzymes for pancreatic disease. *Clin Lab Med* 1989; 9: 731-734
135. Gumaste V.V., Roditis N, Metha D, Dave P.B. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2051-2054
136. Elias E, Redshaw M, Wood T. Diagnostic importance of changes in circulating concentrations of immunoreactive trypsin. *Lancet* 1977; 2 : 66-69
137. Evans C, Rashid A, Rosenberg I. An appraisal of peritoneal lavage in the diagnosis of the acute abdomen. *Br J Surg* 1975; 62: 119-124
138. Howard A. Reber. Pancreas. In: Schwartz I. S., editor. *Principles of surgery*.7th ed. International Edition; 1999. p. 1467-1501