

# BÖLÜM 21

## AKUT PANKREATİT

Ali KABLAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), çeşitli faktörlerin etkisiyle pankreas asini hücrelerinden salınan aktive olmuş proteolitik enzimlerin, pankreas dokusunu sindirmesiyle oluşan akut inflamatuvar bir süreçtir. Mortalitesi hastalığın şiddetine bağlı olarak %3-17 arasında değişir (1, 2). Hastalığın tanımı ilk defa 1579 yılında bir Fransız cerrah olan Ambrose Pare tarafından yapılmıştır (3). İnflamatuvar süreç pankreasla sınırlı kalmayabilir ve hatta peripankreatik dokuları ve daha uzak organları dahi etkileyebilir. AP dünyada gastrointestinal sistem kaynaklı hastaneye en sık yatış gerektiren hastalıktır. Uygun takip ve tedavinin yapılabilmesi için, etyolojik nedenin bulunması gerekir. AP en sık nedenleri biliyer nedenler başta olmak üzere, alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, ilaç ilişkili, otoimmün (OI), herediter/genetik ve anatomik anomalilerdir(4). AP olgularının yaklaşık %80-85 oranında hafif bir klinik seyir sahip olup komplike olmaz iken geriye kalan kısım ağır kliniğe ve hatta organ yetmezliği ve ağır lokal komplikasyonlara sebep olabilir (5).

### PATOFİZYOLOJİ

Pankreas hem endokrin, hem ekzokrin salgı üreten bir salgı bezidir. İki farklı dokudan oluşur. Bunlar: (1) Duodenuma sindirim enzimlerini salgılayan asinüsler (2) İnsülin ve glukagonu kana salgılayan Langerhans adacıklarıdır. Pankreas, içine hormonların salgılandığı kapillerler çevresinde organize 1-2 milyon Langerhans adacığından oluşur. Bu adacıklar üç farklı tipte hücreden meydana gelir. Bunlar alfa, beta ve delta hücreleridir. Tüm hücrelerin yaklaşık % 60'ını beta hücreleri oluşturur ve temel olarak adacıkların ortasında yer alırlar. Bu hücreler insülin salgırlar. Toplam hücre sayısının %25 kadarını oluşturan alfa hücreleri glukagon salgırlar. Delta hücreleri ise %10'luk kısmını

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği ali60kablan@outlook.com

oluşturur ve somatostatin salgırlarlar (6). Pankreasın ekzokrin salgı ünitesi asinüstür. Asinüsler günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik, alkali (pH: 8-8.3) olan sıvı ekzokrin salgı üretirler. Üretilen ekzokrin salgının içinde yirmiden fazla sindirim enzimi bulunmaktadır.

Klinik tablo; ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna sekonder olarak ortaya çıkan inflamasyon sonucu oluşur. Çoğu araştırmada akut pankreatitin, tripsin aktivasyonunun bozulması sonucu geliştiği kabul edilmiştir. Asiner hücrelerdeki tripsin aktivasyonu sonrasında elastaz, kompleman, fosfolipaz A2 ve kinin yolları da aktifleşir. Devamında nötrofil, makrofaj ve lenfositlerden IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha salınımı da başlar. Ortaya çıkan serbest O2 radikalleri de hasarın artmasına neden olur. Başlangıçtaki tetikleyici faktörlerden bağımsız, hastalığın şiddeti belirlenir.(7-10)

## ETYOLOJİ

Tanısal değerlendirmede nedenin saptanması esastır. Gerek tedaviyi yönlendirmek, gerekse atakları önlemek için nedenin belirlenmesi şarttır. Etiyolojide birçok neden vardır, ancak olguların %80'den fazlasında safra taşı migrasyonu ve alkol tüketimi rol alır (11).

**Safra taşları (Bilier pankreatit)** - Safra taşları ana pankreatik kanalı tıkayarak pankreatik kanal basıncında artışa neden olurlar. Böylece pankreatik kanalda safra reflüsü oluşarak pankreatite neden olur. Akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıdır. Erkek cinsiyette safra taşı olması akut pankreatit rölatif riski 14-35 kat, kadınlarda 12-25 kat artırır (12, 13).

**Alkole bağlı AP** - Tek seferlik alımda etkili değil, uzun süre kullanımda pankreatit gelişmesiyle ilişkilidir. AP gelişimi için, 5 yıldan daha uzun bir süredir günde 100 g'dan fazla alkol alması gerekir. Tam olarak patofizyolojik mekanizması anlaşılammış olmakla beraber, alkolün asiner hücreleri duyarlı hale getirdiği, protein içerikli salgırların pankreatik kanalda tıkanmaya sebep olduğu öne sürülmektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin oluşturduğu yatkınlığın da alkolik pankreatit gelişimine sebep olduğu bildirilmektedir (14).

**Hipertrigliseridemiye bağlı AP** - AP'te majör etyolojik faktörlerden birisi olup morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hipertrigliseridemiye bağlı AP nadir görülür ancak, trigliserid (TG) yüksekliği, şiddeti AP riskini artırır. Serum trigliserit düzeyinin 1000 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerinde olması, akut pankreatit ataklarını artırır (15, 16).

**Otoimmün pankreatit** – Sarılıkla otoimmün hastalıklarla birlikte seyreden subakut bir tablodur. Sistemik otoimmün hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilir. Pankreas dokusunda IgG4 içeren lenfoplasmositik hücre infiltrasyonu ve serumda IgG4 artışı tipiktir. Pankreasta ödem, lokal kitle, proksimal pankreatik kanalda düzensiz daralma görülür. Pankreas kanseri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (17).

**Enfeksiyonlar ve toksinler** — Enfeksiyöz mikroorganizmalar, AP gelişiminde rol alırlar;

- **Virüsler** – Kabakulak, coxsackievirus, hepatit B, sitomegalovirüs, varicella-zoster, herpes simplex, insan immün yetmezlik virüsü (HIV)
- **Bakteriler** – Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella
- **Mantarlar** – Aspergillus
- **Parazitler** – Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris

**Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) bağlı** - ERCP yapılan hastalarda %5 oranında, pankreatit görülür. Genellikle şiddetli olmakla birlikte, %5-10 vakada şiddetli seyredebilir. Birden fazla operatör, operatörün ERCP deneyiminin az olması, oddi sfinkter bozukluğu, kanülasyonun zor yapılması ERCP sonrası pankreatit riskini artırır (18, 19).

**Genetik risk** — Genetik olarak pankreatit riski olan hastalar, çocukluk çağı pankreatit ve ya tekrarlayan akut pankreatit olarak görülebilir ve sonunda kronik pankreatite ilerleyebilir. Katyonik tripsinojeni kodlayan PRSS1 genindeki mutasyonları, otozomal dominant kalıtsal bir pankreatit formuyla sonuçlanır. CFTR genindeki mutasyonlar, otozomal resesif geçişli pankreatit formuyla ilişkilidir. SPINK1'deki düşük penetrasyon mutasyonları da pankreatit gelişiminde eşik düşürücü ve hastalık geliştirici olarak rol oynar. Kimotripsin C (CTRC) mutasyonları da AP'de gözlenmiştir (20).

**İlaçlar** — İlaçlara bağlı pankreatit iyi seyirlidir ve mortalitesi düşüktür. İlaça bağlı pankreatit nadir görülür (< %5) (21, 22). AP'de ilaçların etki mekanizmaları;

- immünolojik reaksiyonlar (örn; 6-merkaptopurin, aminosalisilatlar, sülfonamidler)
- toksik etki (örn; diüretikler, sülfonamidler)
- toksik bir metabolitin birikmesi (örn., valproik asit, pentamidin, tetrasiklin)
- intravasküler tromboz (örn., östrojen)
- pankreas salgılarının artan viskozitesi (örn., diüretikler ve steroidler) (23, 24).

**Pankreas kanalı travmasına bağlı** — Pankreas retroperitoneal yerleşimli bir organdır, künt ve penetran travmalarda zarar görmesi nadirdir. Travma hafif bir kontüzyon olabileceği gibi, ciddi pankreas laserasyonu da olabilir. Pankreas travmaları sonucu ana kanalın rüptürü olabilir pankreas kanalı yırtılması, pankreas ödemeine yol açabilir. Kanal yırtıkları iyileşme sırasında skar dokusu oluşabilir. Bu nedenle kanalda daralma meydana gelebilir. Sonuç olarak bezde obstrüktif pankreatit oluşur (25, 26).

**Hiperkalsemiye Bağlı AP** – Hiperparatroidiye bağlı hiperkalsemi gelişen hastaların %1,5’unda AP gelişir. Pankreatik kanalda kalsiyum birikimi ve böylece tripsinin aktive olması, patolojik mekanizmayı açıklar (27).

## **KLİNİK ÖZELLİKLER**

Karın ağrısı ana semptomdur. Hastaların çoğunda akut, şiddetli epigastrik ve sol üst kadranda karın ağrısı vardır. Tipik olarak üst abdomende yaygın sırtta vuran karın ağrısı olur. Karın ağrısı, besin alımı, özellikle alkol alımı ile şiddetlenir. Biliyer pankreatitli hastalarda sağ üst kadranda ağrısı belirgindir, vakaların çoğuna bulantı ve kusma eşlik eder. Şiddetli AP hastalarda, diyafragma inflamasyonu nedeniyle plevral efüzyon veya akut respiratuar distres sendromu ve buna bağlı dispne olabilir. 60 yaş üstü kadınlarda bilier pankreatit belirginken, genç erkeklerde alkole bağlı pankreatit daha sık görülür. Bu nedenle yaş ve cinsiyet hastalığın tanımlanmasında önemlidir. Genellikle hastalar, konfuze, stresli ve ajitedir. Anoreksi, kusma ve oral alım bozukluğu eşlik edebilir (28). Çalışmaların büyük kısmında hasta cinsiyeti klinik durumda etkili olmamıştır (29). Alkol kullanımı, AP’de bazı çalışmalarda pankreas nekrozu riskinin artması ve entübasyon ihtiyacı ile ilgili bulunmuştur (30-32).

## **FİZİKSEL MUAYENE**

Fizik muayene bulguları akut pankreatitin şiddetine göre değişir. Hafif AP’li hastalarda, epigastrium palpasyonu çok az hassasiyet olurken; şiddetli pankreatitli hastalarda, epigastriumda palpasyonu belirgin hassasiyet olabilir. İnflamasyona bağlı olarak sekonder bir ileus gelişebilir ve hastalarda abdominal distansiyon ve hipoaktif barsak sesleri olabilir. Koledokolitiazis ve ödem nedeniyle tıkanma sarılığına bağlı skleral ikter gözlemlenebilir. Hemorajik pankreatitte flank bölgesinde gri-mor renk değişimi “Grey-Turner Sign” ve göbek çevresinde görülen gri-mor renk değişimi “Cullen Sign” diye adlandırılan belirtiler görülebilir. Abdominal anevrizma rüptürü ve ektopik gebelik rüptürü

gibi retroperitoneal hemoraji nedenleri ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Karın ağrısı bilier kolige göre daha şiddetlidir ve giderek artan tarzdadır. İkinci sıklıkta görülen semptom bulantı-kusma olup hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür. Şiddetli AP vakalarında ateş, takipne, hipotansiyon ve hipoksemi olabilir. Retroperitoneal kanama pankreas nekrozu durumunda akla gelmelidir (33, 34). Pankreatik yataktaki sıvı geçişine bağlı taşikardi ve hafif hipotansiyon saptanabilir. Sık görülmesine de hastalarda subkutan nodüler yağ nekrozu veya pannikülit olabilir (35). Hastalar ayrıca etyolojik nedene bağlı bulgulara sahip olabilir. Örneğin; alkolik pankreatitte hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomlar, kabakulak da parotit gözlenebilir. İnflamasyona bağlı sitokin salınımı ve buna bağlı ateş görülebilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

**Pankreas enzimleri** – AP sürecinin başlarında pankreas sindirim enzimlerinin sentez-salgi eşleşmesinde bir bozulma başlar. Sentez devam ederken, salgılama blokaja uğrar. Sonunda, sindirim enzimleri asiner hücrelerden interstiyel boşluğa sızar ve daha sonra sistemik dolaşıma geçer.

**Serum amilaz** – Hastalık başlangıcından 6 ila 12 saat içinde yükselir. Yarı ömrü yaklaşık 10 saattir, komplike olmayan ataklarda 3-5 günde normale döner. Serum amilazın 3 kat yükselmesi AP tanısı için % 67- 83'lük duyarlılığa ve %85-98 lik özgüllüğe sahiptir (36). 24 saat sonra başvuran hastalarda amilazın yarı ömrünün kısa olması nedeniyle akut pankreatit tanısı atlanabilir. serum amilazındaki yükselmeler akut pankreatite özgü olmadığı gibi başka durumlarda da görülebilir (Akut kolesistit, Travma, Radyasyon, Böbrek yetmezliği vs...).

**Serum lipaz** - Lipaz, amilaza kıyasla daha erken oluşur ve daha uzun süre serumda bulunur. Bu nedenle ağrının başlangıcından >24 saat sonra başvuran hastalarda faydalıdır (37). AP tanısında serum lipaz %82 -100 duyarlılığa sahiptir (36). Lipaz serumda 4-8 saat sonra yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 8-14 günde normal seviyelere iner (38).

**Hemokonsantrasyon** — AP'de üçüncü boşluklara kayıplardan dolayı hemokonsantrasyon ve yüksek hematokrit ile sonuçlanır. Başvuru anındaki ve ilk 24 saat içinde normal veya düşük hematokrit değerlerinin daha hafif bir klinik seyir ile ilişkili olduğu görülmüştür (39-43).

**İmmünmodülatörler** - Granülositlerin ve makrofajların aktivasyonu, bir dizi şeklinde sitokin ve inflamatuvar aracının salınmasına yol açar. Bu şekilde

AP'de, C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL-6, IL-8, IL-10) tümör nekroz faktörü (TNF) ve PMN elastazdaki artışlar görülür (44). CRP nin 48 saatte 150 mg/L'nin üstünde yükselmesi, seviyesi, şiddetli pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Prokalsitonin en hızlı genel akut faz reaktanıdır. Bir çalışmada, prokalsitonin AP şiddetinin öngörülmesinde % 86'lık bir doğruluğa sahip olduğu görüldü (45).

Trigliserit ve kalsiyum düzeyleri de rutin olarak değerlendirilmelidir. Üre kreatinin değerleri yükselebilir, pankreatitin şiddetini belirlemede ucuz ve önemli parametredir (46). 1043 hastayı içeren bir çalışmaya göre, başvuru sırasında 20 mg/dL veya daha yüksek bir BUN seviyesinin, bu seviyeden daha düşük olanlara göre artmış ölüm riski olduğunu göstermiştir.(46). Akut böbrek yetmezliği; ekstravasküler kompartımana sıvı geçişi, intravasküler sıvıda azalmaya bağlı hipovolemi nedeniyle oluşur. Koledokolityazis dışında, karaciğer testleri rölatif olarak normaldir. Arteriyel kan gazı ile asit-baz dengesi ve oksijenasyon takip edilmelidir (28).

## **GÖRÜNTÜLEME**

**Direkt radyografiler** - Direk batın grafisi intestinal perforasyon gibi diğer hastalıkların değerlendirilmesinde yardımcıdır. İnce bağırsak segmentinin lokalize ileusu (sentinel loop) ve ya şiddetli pankreatit vakalarında kolon kesme (cutoff sign) işareti görülebilir. AP vakalarında akut peripankreatik sıvıya bağlı buzlu cam görünümü olabilir. AP'li hastaların akciğer radyografisinde hemidiyafram yükselmesi, plevral efüzyonlar, bazal atelektazi, pulmoner infiltratlar veya akut solunum sıkıntısı sendromu gibi patolojik görüntüler görülebilir (47).

**Abdominal Ultrasonografi** - İlk istenecek görüntüleme yöntemidir. Çünkü USG, ucuz, invazif olmayan, kolay ulaşılabilen, gebelerde rahatlıkla kullanılabilen, basit ve tekrar uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Safra kesesi taşı, hepatobiliyer sistem, ve ya lokal komplikasyonlar hakkında veriler sağlar. AP'deki tanı değeri %75-85'tir. Kolesistolitiyazi tanısında sensitivite %95 lerede iken, koledokolitiyaziste tanı oranı %50'ye düşer. Gaz nedeniyle pankreas değerlendirilmesi optimal olmayabilir.(48, 49)

**Abdominal Bilgisayarlı Tomografi (BT)** - Tanı için gerekli olmasada AP ciddiyetinin ve komplikasyonlarının saptanmasında gereklidir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografide (BT)'de nekrotik veya kontrastlanması kötü alanlar düşük dansiteli olarak görüntülenir. Karın ağrısının başlangıcından üç günden sonra yapılan kontrastlı BT taraması, pankreas nekrozunun varlığını ve derecesini ve lokal komplikasyonları güvenilir bir şekilde belirleyebilir.

**Manyetik rezonans görüntüleme** - Pankreatik yumuşak doku ve vasküler yapıların non-invaziv değerlendirilmesini sağlayan özel bir görüntüleme yöntemidir. AP tanısında kontrastlı abdominal BT taramasına kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Pankreas, safra kanalları ve akut pankreatitin komplikasyonlarını daha iyi görüntüleyebilir (50-52). MRG radyasyon gerektirmez. Gadolinyum, iyotlu kontrast ile kıyaslandığında nefrotoksisite riski daha düşüktür. Nefrotoksisite riskinin yüksek olduğu durumlarda bile kontrastsız bir MRG pankreas nekrozunu belirleyebilir. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatogram (MRCP), koledokolitiazisin saptanması için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatogram (ERCP) ile karşılaştırılabilir (53). İlave olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT taramasına kıyasla daha uzun bir tarama zamanına sahiptir.

## SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yapılan çalışmalarda, birçok skorlama sistemi rapor edilmiştir, ancak mükemmel bir skorlama sistemi bulunamamıştır (54, 55). Birçok skorlama sisteminin değerlendirmesi (örn. Ranson, Glasgow) tamamlanması 48 saati bulabilir. Bu skorlama sistemleri daha çok, hasta triyajı için önem taşımaktadır. Skorlama sistemleri rutinde kullanılmamaktadır (56).

**Ranson'ın kriterleri** — AP'de ciddiyet için en erken puanlama sistemlerinden biridir. 11 parametreden oluşmaktadır. 5 tanesi hasta geldiğinde, 6 tanesi 48 saat içinde değerlendirilir (57).

**Tablo 1. Ranson kriterleri**

<b>Başlangıç</b>
Yaş >55
Lökosit >16.000/mm <sup>3</sup>
Glukoz >200 mg/dL
Laktat dehidrogenaz >350 U/L
Aspartat aminotransferaz >250 U/L
<b>48 saat</b>
Hematokrit Düşme $\geq$ % 10
BUN Artış $\geq$ 5 mg/dL (sıvı tedavisine rağmen)
Serum kalsiyum <8 mg/dL
pO <sub>2</sub> <60 mmHg
Baz defisit >4 MEq/L
Sıvı sekestrasyonu >6.000 mL

1 - 3 kriter varlığında hafif pankreatit; 4  $\geq$  mortalite oranı ciddi artar (57).

**APACHE II Skoru (Acute Physiology And Chronic Health Examination)**

— Yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) kritik durumdaki hastalar için kullanılır. 12 fizyolojik ölçüm yaş ve kronik hastalık varlığına göre hesaplanır. En sık kullanılan şiddet skorlama sistemidir. Günlük olarak her gün hesaplanmakta olup; ilk 24 saat içinde kullanılıyor olması avantaj olarak öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, <8 puanın mortalitenin yüzde 4'ten az olduğunu ve >8 puanla yüzde 11 ila 18 arasında olduğu tespit edilmiştir (29, 58). , APACHE II skorunun karmaşık ve zahmetli olması, interstisyel ve nekrotizan pankreatit arasında ayırım yapmaması ve steril ve enfekte nekroz arasında ayırım yapmaması kullanımını sınırlar.

**Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu skoru (SIRS)**— Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) olması halinde, mortalite artmıştır. Yapılan çalışmalar, günlük yatak başında kolay uygulanabilmesi ve pankreatitin şiddetini güvenilir bir şekilde tespit edebilmesi gibi ek bir avantajlara sahip olduğunu gösteriyor (59). Bir doğrulama çalışmasında mortalite; devam eden SIRS varsa; %25, başlangıçta SIRS var sonra yoksa;%8, başlangıçtan beri SIRS yoksa; %0 bulunmuştur (60). Daha karmaşık skorlamalarla karşılaştırıldığında, daha olumlu bir puanlama sistemi olduğu görülmektedir.

**Tablo 2. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS)**

**Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası:**

Ateş >38.3°C veya <36.0°C

Kalp hızı >90 atım/dakika

Solunum hızı > 20 soluk sayısı/dakika veya PaCO<sub>2</sub> of

Lökosit >12.000 hücre/mL, <4000 hücre/mm<sup>3</sup> ve ya %10 immatür (band) formu

SIRS kriterleri (61).

**BISAP (Bedside Index Of Severity In Acute Pancreatitis)** — Yatak başı BISAP skoru AP'li hastaların şiddetini değerlendirmede; 17,922 AP'li hastada değerlendirilip 18,256 vakada doğrulanmıştır (62). Hastalara ilk 24 saat içinde tablo 3'teki maddelerin her biri için 1 puan verilir. Sıfır puan ölüm oranının yüzde birin altında gösterirken, beş puan alan hastalarda ölüm oranı yüzde 22'dir.



**Tablo 3. BISAP skoru (63)**

BUN >25 mg/dL (8,9 mmol/L) (1 puan)
Glasgow koma skoru <15 olan anormal zihinsel durum (1 puan)
SIRS kanıtı (1 puan)
Hasta yaşı >60 yaş (1 puan)
Görüntüleme çalışması plevral efüzyonu ortaya koyuyor (1 puan)

BUN: Kan üre azotu (blood urea nitrogen)

**HAPS (Harmless acute pancreatitis score)** — Hasta başvurduğunda ilk 30 dakika içinde hesaplanabilir. 204 hastanın 200'ünde doğrulanmış bir çalışmada valide edilmiştir (64). bir çalışmada Üç kriteri vardır; reboundun olmaması, normal Hct ve kreatinin seviyesidir. Üç parametreden hiçbiri mevcut değilse, muhtemelen hastaların zararsız bir seyir izleyeceği düşünülmüştür.

**Organ yetmezliğine dayalı değerlendirme** — Erken dönemde başlayan kalıcı organ yetmezliği, uzun hastane yatışları ve artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, başvurudan sonraki 72 saat içinde gelişen organ yetmezliği ve pankreas nekrozu varlığı yüzde 42'lik bir ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (65). Kalıcı organ yetmezliği, şiddetli AP için güvenilir yaygın bir kriter olarak kabul edilir.

**CTSI (Computer Tomography Severity Index)** — Bilgisayarlı tomografide (BT) nekroz (Balthazar skoru) skorudur. Nekrozun derecesine, inflamasyon ve sıvı koleksiyonlarının varlığına dayalı olarak oluşturulmuştur.

**Tablo 4. Balthazar skoru (66)**

Kontrastsız BT bulgularına dayalı derecelendirme		
seviye	BULGULAR	puan
A	Normal pankreas - normal boyut, keskin bir şekilde tanımlanmış, pürüzsüz kontur, homojen güçlendirme, güçlendirme olmadan retroperitoneal peripankreatik yağ	0
B	Pankreasta fokal veya yaygın genişleme, kontur düzensizlik gösterebilir, kontrastlanma homojen olmayabilir ancak peripankreatik inflamasyon yoktur.	1
C	İç pankreas anormallikleri ile peripankreatik inflamasyon	2
D	Pankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitonda iki veya daha fazla büyük gaz toplanması	4

**Tablo 4. Balthazar skoru (66)**

<b>Kontrastlı BT'ye dayalı nekroz skoru</b>	
<b>% nekroz</b>	<b>puan</b>
0	0
<33	2
33-50	4
≥50	6

maksimum = 10, ≥6 = şiddetli hastalık.

## **KOMPLİKASYONLAR**

Komplikasyonlar lokalize ve generalize olabilir.

### **Lokal Komplikasyonlar**

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları arasında; sıvı birikimleri, psödokist, akut nekrotik koleksiyon, duvarlı nekroz-walled off pancreatic necrosis (WON), venöz tromboz, psödoanevrizma ve hemorajidir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar AP başlangıcından 4 hafta içinde oluşurken; pankreas psödokisti ve duvarlı nekroz genellikle hastalığın başlangıcından 4 hafta sonra ortaya çıkar. Rrevize Atlanta sınıflamasına göre 4 tip peripankreatik koleksiyon tanımlanmıştır. AP 'de peripankreatik sıvı koleksiyonlarında Atlanta sınıflaması;

1. Peripankreatik sıvı birikimi
2. Pankreatik psödokist
3. Akut nekrotik koleksiyon
4. Duvarlı nekroz-Walled-off pancreatic necrosis (WON): Akut nekrotizan pankreatit sonrası duvarı olan heterojen koleksiyon birikimidir (tablo 5).

WON genellikle 4 haftadan sonra gelişen lokal bir komplikasyon olup, semptomsuz seyrederek (%50). Ancak; ağrı, ateş gibi sistemik semptomlara ve sarılık, mide çıkış obstrüksiyonu gibi bası belirtilerine de sebep olabilir(28, 67).

**Tablo 5. Pankreatik sıvı koleksiyonlarının Atlanta sınıflaması (68)**

<b>Akut Peripankreatik Koleksiyon</b>	<b>Akut Nekrotik Koleksiyon</b>
<4 hafta	<4 hafta
İnterstisyel pankreatit	Nekrotik pankreatit
Tam duvar yok	Tam duvar yok
Peripankreatik	Heterojen
Homojen-sıvı dansitesi	İntra veya ekstrapankreatik
Normal	
<b>Psödokist</b>	<b>Walled-off Nekrosis</b>
>4 hafta	>4 hafta
İnterstisyel pankreatit	Nekrotik pankreatit
Belirgin duvar	Belirgin duvar
Peripankreatik	İntra veya ekstra pankreatik
Homojen-sıvı dansitesi	Heterojen
Heterojen Solid komponent yok	

**Sistemik komplikasyonlar** Akut pankreatitin sistemik bir komplikasyonu, hastanın altta yatan ek hastalıklarının (örn., koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı) şiddetlenmesi olarak tanımlanır.

**Organ yetmezliği** Atlanta sınıflandırmasında organ yetmezliği, sistemik bir komplikasyondan ayrı bir olgudur. Pankreas inflamasyonu, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) başlatarak bir sitokin kaskadı aktivasyonu başlatır(69). Organ yetmezliği;

- Geçici organ yetmezliği (48 saat içinde düzelir)
- Kalıcı organ yetmezliği olmaksızın lokal veya sistemik komplikasyonlar (>48 saat) ile karakterize orta derecede şiddetli akut pankreatit.
- Bir veya birden fazla organı tutabilen kalıcı organ yetmezliği ile karakterize şiddetli akut pankreatit.

## **AKUT PANKREATİTTE TEDAVİ**

Akut pankreatit vakalarının tedavisinde bozulan hemodinaminin düzeltilmesi, yeterli beslenme desteğininin verilmesi, ağrının kontrolü ve komplikasyonların yakından izlenmesi tedavinin ana maddeleridir.

## Medikal Tedavi

**Sıvı replasmanı** — Agresif sıvı replasmanını engel oluşturacak komorbiditeler (kardiyovasküler, renal veya diğer komorbid faktörler ) olmadığı sürece akut pankreatitli tüm hastalarda 300-500 ml/saat hızında (5-10 L /gün) izotonik kristalloid solüsyon verilmelidir. Böylece pankreas ve diğer organlarda mikrosirkülasyonun sağlanması amaçlanır (70). Hipotansiyon ve taşikardi varlığı ile ciddi hacim kaybı olan hastalarda, 30 dakika boyunca 20 mL/kg intravenöz mayi ve ardından 8 ila 12 saat boyunca 3 mL/kg/saat ile daha hızlı sıvı replasmanı yapılmalıdır. 24 saat sıvı replasmanı sonucu hematokrit düzeyinde düzelme görülmemesi hatta düşmeye devam etmesi pankreatik nekroz geliştiğini gösterir. Total parenteral nutrisyon (TPN) başlanması, pankreası dinlendirdiği düşünülse de, erken dönemde birçok komplikasyonla ilişkili bulunmuştur (71). Total enteral nutrisyon (TEN), TPN yerine kullanılabilir, AP'de güncel kabul edilen yöntemdir (72). Daha nadir görülen hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit olan hastalarda, ringer laktat kalsiyum içeriğinden dolayı kontredikedir.

Volüm açığı, başvurunun ilk altı saatinde ve sonraki 24 ila 48 saat içinde tekrarlanarak yeniden kontrol edilmelidir. Sıvı replasmanının hızı, hastanın klinik durumunu, hematokrit ve kan üre nitrojen (BUN) değerlerine göre belirlenmelidir (73). Sıvı replasmanı, yaşamsal belirtilerde vital değerlerin takibi ile (hedef kalp hızı <120 atım/dakika, ortalama arter basıncı 65 ila 85 mmHg arasında), idrar çıkışı (>0,5 ila 1 cc/kg/saat) ve hematokritte azalma (hedef % 35-44) ile yeterli olup olmadığı değerlendirilebilir. hem başvuru sırasındaki hem de hastaneye yatışın ilk 24 saati sırasında BUN değerlerinde değişiklik mortaliteyi öngörmektedir(74).

Akut pankreatit başvurdan ilk 12 - 24 saat içinde, sıvı replasmanı morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur (75-77). Sıvı açığı, yeterli giderilemediği durumlarda hipotansiyon ve akut tübüler nekroz oluşabilir. Sıvı resüsitasyonunu lk 24 ila 48 saatle sınırlamak gereklidir; şiddetli sıvı replasmanı, artmış entübasyon riski ve artan abdominal kompartman sendromu ile ilişkilidir.

**Ağrı kontrolü** — Karın ağrısı başlıca semptomlardan biridir ve ağrının kontrolü hemodinamik instabilite açısından da önemlidir. Hastalığın sürecinde zamanla meydana gelen vasküler kaçak ve hemokonsantrasyona bağlı iskemik süreç, ağrı ve laktik asidoza neden olmaktadır.

AP'li hastalarda, hastalarda opioidler, ağrı kontrolü için güvenli ve etkili ajanlardır (78) Hidromorfon ve fentanil (intravenöz)) akut pankreatitte ağrı kontrolü için uygun opioid ajanlardır. Özellikle böbrek yetmezliği olan AP 'li hastalarda fentanil güvenli kullanımı nedeniyle, tercih edilir. Ancak fentanilin solunum depresyonu yapabileceği akılda tutulmalıdır. Yan etkiler nedeniyle hastalar yakın takip edilmelidir.

Meperidin morfine tercih edilmektedir, çünkü bazı çalışmalar, morfinin oddi sfinkterinde, kasılmayı artırdığından bahsetmiştir (79).

**Hasta takibi** — Özellikle ilk 24 ila 48 saat içinde yakın takip yapılmalıdır.

Oksijen saturasyonu dahil vital bulgular takip edilmeli, saturasyonun %95 üzerinde olması sağlanmalıdır. Eğer oksijen saturasyonu %90'ın altındaysa; hipoksi, atelettazi, plevral efüzyonlar, intrapulmoner şantların açılması veya akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) bağlı olabilir. Hipokside ilerleme olması durumunda, hasta yoğun bakıma alınmalıdır.

İdrar çıkışı takip edilmeli, >0.5 ila 1 cc/kg/saat idrar çıkışı sağlayacak şekilde sıvı takviyesi titre edilmelidir (63).

Elektrolitler özellikle ilk 48 ila 72 saatte sık sık izlenmelidir. Düşük iyonize kalsiyum seviyeleri varsa (Chvostek veya Trousseau belirtisi), replasmanı yapılmalıdır. Düşük magnezyum seviyeleri, hipokalsemiye zemin hazırlayacağından, düzeltilmelidir.

Şiddetli AP'li hastalarda kan şekeri, saatlik olarak takip edilmelidir. hiperglisemi 200 mg/dl'den daha yüksek), pankreas enfeksiyonu riskini artırabileceğinden, tedavisi, sağlanmalıdır.

Hastalar, abdominal kompartman sendromu açısından izlenmelidir, saatlik mesane basınçları takip edilerek, izlenmelidir (80).

**Beslenme** — Barsak bariyerini koruyucu etkisinden dolayı, oral beslenme mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır (81). Hafif şiddetli AP'li hastalar, prognozu iyi seyrettiğinden, bir hafta içinde oral beslenmeye geçebilirler, iv hidrasyonla tedavi tek başına tedavi yeterlidir. Orta şiddetli AP'li hastalar, prognozda 1 hafta içinde oral beslenme ihtimali yoksa, genellikle nutrisyon desteği gerekir. Nasojejunal tüple besleme, parenteral nutrisyona tercih edilir.

**Oral Beslenme:** Hastalığın şiddetine göre, oral beslenme tekrar başlatılabilir. 24 saatlik takip sırasında bulantı, kusma ve ileus olmadığında, erken dönemde oral beslenmeye başlanabilir (63, 82, 83). Orta şiddette ve şiddetli AP'li

hastalarda yemek sonrası ağrı, gastroduodenal inflamasyona bağlı bulantı ve kusma ve/veya gastrik çıkış obstrüksiyonu nedenli oral beslenmeyi tolere edemezse; enteral beslenme gerekir (82).

**Enteral Beslenme:** Orta şiddetli ve şiddetli akut pankreatitli hastalar oral beslenmeyi tolere edemediğinde, enteral beslenme önerilir (63, 84). Enteral tüple beslenmeyi gerektiren ciddi veya nekrotizan pankreatit düşünülse hastalarda nazogastrik veya nazoenteral tüp önerilir. Hastanın oral yolla beslenemeyeceği netleştiginde (yoğun bakım ünitesine transfer, organ yetmezliği gelişmesi veya 48 saat devam eden SIRS gibi durumlar), enteral besleyebiliriz. Enteral beslenme, treitz ligamentinin altında jejunal beslenme tüpünün yerleştirilememesi durumunda gerektirir. Enteral beslenme için nazojejunal tüp yerleştirilemiyorsa nazogastrik beslenme yapılmalıdır (82). Nazogastrik ile nazojejunal beslenmeyi karşılaştıran çalışmalarda, CRP seviyelerinde, ağrıda veya analjezik gereksinimlerinde dikkate değer bir farklılık bulunmamıştır(85, 86).

Beslenmeye başlarken, pankreas enzimlerinde azalma olması nedenli, yüksek proteinli, düşük yağlı, yarı elementli beslenme formülleri önerilir. Saatte 25 cc ile başlanır. Artan karın ağrısı, kusma (nazogastrik besleme ile), şişkinlik ve ya ishal (>5 sulu dışkılama) beslenme formülünün tolere edilemediğini gösterir.

AP'li hastalarda enteral beslenme ile bağırsak bariyeri korunur ve bağırsaktan bakteriyel translokasyon önlenir. 2010 tarihli bir meta-analizde, enteral nütrisyon ile beslenenler, parenteral nutrisyonla beslenenlere kıyasla çoklu organ yetmezliği, sistemik enfeksiyonlar ve cerrahi ihtiyacı açısından riskin daha az olduğu bulunmuştur (87-89).

Pankreasta sıvı koleksiyonlarının olması ve ya beraberinde yüksek enzim düzeylerinin de olması, enteral beslenme için mutlaka bir kontrendikasyon değildir

**Parenteral Beslenme:** Enteral beslenmeyi tolere edemeyen ve ya 48 ila 72 saat içinde enteral beslenmede iyi sonuçlara ulaşamadığında başlatılmalıdır (90, 91).

Yapılan bir çalışmada enteral nütrisyonla erken ve ya geç dönemde parenteral nurtisyon eklenmesi, tek başına enteral nütrisyonla karşılaştırıldığında artmış mortalite bulunmuştur (91).

**Antibiyotikler** — AP'li hastaların yaklaşık %20 oranında ekstrapankreatik enfeksiyon (örneğin kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve idrar yolu en-

feksiyonları) görülür (92). Artmış mortalite ile ilişkilidir. Enfeksiyon şüphesi varlığında antibiyotik başlanmalıdır, bu arada enfeksiyon odağı tespit edilmelidir; ancak kaynak tespit edilemiyorsa, kültür sonuçları negatifse, antibiyotik kesilmelidir. profilaktik antibiyotik kullanımı, AP'li hastaların hiçbir fazında önerilmez (82, 84).

### **Diğer**

**Pentoksifilin:** Randomize, az hasta sayısına sahip AP'li 28 hastalık bir çalışmada, tanı sonrası 72 saat içinde veya taburculuğa kadar 72 saat içinde pentoksifilin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yoğun bakımda yatan hastalarda (0'a karşı 4) ve 4 günden uzun süre hastanede yatan hasta (2'ye karşı 8) pentoksifilin kullananlarda daha az gözlenmiştir. İki grup arasında inflamatuvar belirteç seviyeleri arasında (tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) seviyeleri de dâhil olmak üzere) anlamlı bir fark görülmemiştir. (93)

**Antifungaller:** Profilaktik veya terapötik antibiyotiklerle birlikte profilaktik antifungal kullanımı önerilmez (84). Nekrotizan pankreatitin yaklaşık yüzde 9'unda mantar enfeksiyonları görülür. Yüksek mortalite ile ilişkileri net olarak açıklanamamıştır (94).

**Proteaz inhibitörleri:** Metaanalizler, proteaz inhibitörlerinin SAP'li hastalarda mortalitede sadece marjinal azalma sağladığını göstermektedir. Tedavideki rolleri belirsizdir (95, 96).

**Probiyotikler:** Probiyotiklerin kullanımı ile ilgili veriler son yıllarda artmasına rağmen; tam etkinlik sağlanamamıştır. Besselink ve ark. tarafından yayınlanan en büyük çift kör RKÇ'de, profilaktik probiyotik kullanımının, enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmadığı, daha yüksek bağırsak iskemisi insidansı (9/153'e karşı 0/145,  $p=0,004$ ) ve daha fazla mortalite (risk oranı (RR)=2,53, %95 CI=1,22-5,25) ile ilişkilendirilmiştir (97). Bir başka çalışmada probiyotiklerin, pankreatik enfeksiyon oranlarını, hastanede yatış süresini veya mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür (98).

**Endoskopik Tedaviler:** Bilier A.P' de kolanjit olmaksızın ilk 72 s. içinde ERCP ve sfinkterotomi uygulanması konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Ancak; 1.tıkanma ikterine bağlı sepsis (T.Bill:> 4mg/dl, ateş) ve distal kole-dok taşı varlığında acil ERCP önerilir.2.pankreas kanal rüptürü: ERCP+erken stent uygulanması önerilir (99).

## Cerrahi Tedavi

Cerrahi debridman veya nekrozektomi enfekte pankreatik nekroz tedavisinde en iyi seçenektir. Mortaliteyi azaltır (49, 100). Bulguların başlamasından itibaren 3- 4 haftada cerrahi planlanmalıdır. Steril nekrozda erken cerrahi tedavinin mortalitesi %65 oranında olup günümüzde önerilmemektedir. Bunun için perkütanöz ve endoskopik drenaj yöntemleri düşünülebilir. Biliyer pankreatitte endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile taş ekstraksiyonu, sfinkter oddi disfonksiyonuna bağlı AP'de endoskopik sfinkterotomi (EST) ve pankreas divisumda EST ve/veya stentlemede, endoskopik yöntemler öncelikli düşünülmelidir (101). pankreatik pseudokist drenajı, pankreas kanalı darlıkları pankreatik kanal yırtılmasına bağlı pankreas fistülü gibi gelişebilecek komplikasyonların tedavisinde de endoskopik tedavi yöntemleri kullanılabilir. Pankreatik pseudokiste kist duvarı bası yaparak, genişleme yapıyorsa doğrudan endoskopik transmural drenaj tedavide etkilidir (102). Majör papillaya profilaktik pankreatik plastik stent yerleştirilmesi sfinkter oddi disfonksiyonu olgularında, zor kanülasyonda, ön keside ve majör papillaya balon dilatasyonu uygulanan olguların 2/3'de ERCP sonrası akut pankreatiti önlemede etkili bulunmuştur (103, 104).

Erken ERCP, kolanjit bulguları olmayan hafif veya şiddetli akut biliyer pankreatit hastalarında yararlıdır (89, 105-109). Kolelitiazis tedavi için erken laparoskopik kolesistektomi önerilir. Hafif ve orta şiddetli AP hastalarında taburcu olmadan kolesistektomi yapılmalıdır. Şiddetli AP hastalarında, klinik tam iyileşme sağlandıktan sonra yapılması önerilir (110)

## KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Orta şiddette AP veya şiddetli AP'li hastaları, sepsis belirtileri veya ilk 72 saat sonra klinik kötüleşme olması prognozu ciddi etkileyeceğinden, kontrastlı BT taraması yapılarak, pankreas veya ekstrapankreatik nekroz ve lokal komplikasyonların varlığı değerlendirilmelidir (111).

**Lokal komplikasyonlar:** Akut peripankreatik sıvı toplanması, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz oluşturur (69). Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar, pankreatit başlangıcından dört hafta içinde gelişebilirken, pankreas psödokisti ve duvarlı nekroz genellikle dört hafta sonra ortaya çıkar.

**Akut peripankreatik sıvı:** İyi belirlenmiş bir çeperi yoktur, genellikle asemptomatik kalır ve kendiliğinden düzelir. Sıklıkla erken evrede oluşur.



Uzun süreli bir çalışmada; akut sıvı koleksiyonlarının çoğu 7 ila 10 gün içinde düzelirken; yüzde 6.8'i dört haftadan fazla pankreas psödokisti olarak kalmıştır (112).

**Pankreas psödokisti:** Pankreasın dışında minimal nekrozlu veya hiç nekrozu olmayan, iyi tanımlanmış inflamatuvar duvarı mevcut kapsüllü bir sıvı koleksiyondur. Genellikle interstisyel ödematöz pankreatitten dört hafta sonra ortaya çıkar.

**Akut nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz:** Pankreatit sıklıkla pankreas ve peripankreatik dokuları da içeren nekroz olarak kendini gösterir. Nekroz, miktarı değişken sıvı ve nekroz içeren ancak belirli bir duvarı olmayan akut nekrotik koleksiyona (ANK) ya da belirgin bir inflamatuvar duvar oluşturmuş kapsüllü pankreas ve/veya peripankreatik nekroz koleksiyonundan oluşan walled-off necrosis (WON) neden olabilir. ANKve WON sterildir başlangıçta, sonradan enfekte olabilir.

**Enfekte nekroz:** Pankreas nekrozu oluşan hastaların yaklaşık üçte birinde enfekte nekroz oluşur (29). Enfeksiyon erken dönemde ortaya çıkabilse de, genellikle (10 gün sonra) görülür(113, 114). Çoğu barsak kaynaklı, mikroorganizmalardır.

Enfekte nekroz; pankreatik veya ekstrapankreatik nekrozlu hastalarda kötüye gidiş veya 7 - 10 gün hastanede yatış sonrasında klinik iyileşme görülmeyen hastalarda düşünülmelidir. Nekroz içinde gaz varlığını gösteren abdominal görüntüleme ve klinik olarak enfeksiyon belirtileri olması halinde, kültür yapılmadan antibiyotik başlanabilir (63, 84). Pankreas nekrozuna etkili olan antibiyotikler (karbapenem veya kinolon, seftazidim veya metronidazol gibi anaerobik bir ajanla kombine sefepim) tercih edilmelidir.

İyileşme sağlanamazsa pankreas nekrozu debridmanı (nekrozektomi) yapılır. Nekrozu olan stabil hastalarda, dört hafta antibiyotik kullanımına devam ederek nekrozektomiyi geciktirme yapılır (95, 113). Bazı hastalar hiçbir müdahale yapmadan iyileşir. Kötüleşme gösteren veya düzelmeyen hastalarda ancak nekrotik birikimi olmayan ve duvar oluşmuş enfekte nekrozlu hastalarda geçici perkütan drenaj gerekebilir. Hastaların %39'u sadece antibiyotiklerle, diğer tedaviler kullanılmadan düzelmiştir. Başlangıçta nekrozektomi minimal invaziv yaklaşımla (endoskopik veya perkütan radyolojik) gerçekleştirilebilir. Minimal invaziv tedavilerle nekrozektomi yapılamıyorsa cerrahi nekrozektomi kullanılmalıdır(2, 63, 115).

**Steril nekroz:** Aspire edilen materyal steril ise antibiyotik tedavisi bitirilerek 4-6 hafta boyunca konservatif tedaviyle devam edilir. Enfekte nekroz profilaksisi için, antibiyotik kullanılması önerilmez. Steril nekroz tedavi gerektirmez.

Enfeksiyon belirtisi olmayan (ateş, hipotansiyon, lökositoz vb.) steril nekrozu olan hastalarda tedavi başlamak için (radyolojik, endoskopik veya cerrahi) şunların olması gerekir(63, 106)

- Akut pankreatit başlangıcından 4-8 hafta sonra kitle etkisinin sebep olduğu mide çıkışı, bağırsak veya safra kanal obstrüksiyonu;
- 8 hafta sonra oluşan kalıcı semptomlar oluşması ( karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık veya kilo kaybı)
- 8 hafta sonra nekrozlu devam eden semptomatik koleksiyonlarla birlikte kopmuş kanal sendromu (pankreatik kanalın tam kesiti).

### **Peripankreatik vasküler komplikasyonlar:**

**Splanknik venöz tromboz:** AP'li hastaların yüzde 1 ila 24'ünde görüntüleme de tesadüfen tespit edilir. Dalak, portal ve/veya superior mezenterik damarlar da, hastalığın ciddiyetine göre bulunabilir (116). Etkin bir tedavi trombozun kendiliğinden geçmesine neden olabilir, bu nedenle, tedavi altta yatan pankreatite odaklanmalıdır. Tromboz portal veya superior mezenterik vene doğru uzanarak hepatik dekompanseasyona veya barsak perfüzyonunun bozulmasına neden olursa antikoagülasyon başlatılmalıdır

**.Psödoanevrizma:** AP'li hastalarda nadir görülsede, önemli bir komplikasyonudur. açıklanamayan gastrointestinal kanama, hematokritte açıklanamayan bir düşüş ya da pankreas sıvısı koleksiyonunda aniden oluşan genişleme durumunda, şüphelenilmelidir.

**Abdominal kompartman sendromu:** Yeni başlayan organ yetmezliği ile birlikte karın içi basıncı >20 mmHg olması ile tanımlanır (63). Şiddetli AP'li hastalar masif sıvı infüzyonu nedeniyle doku ödemi, peripankreatik inflamasyon, asit ve ileus sonucu abdominal kompartman sendromu riski altındadır (117). Özellikle yoğun bakımda hastaların mesane basınçlarının düzenli aralıklarla ölçülür ve potansiyel abdominal kompartman sendromu açısından izlenir (80).

**Sistemik komplikasyonlar:** Altta yatan hastalıklar (örn., koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı) agreve olabilir. hastalar alkol yoksunluğu ve hiperglisemi gibi diğer altta yatan hastalıklar için de tedavi edilmelidir.

AP'li hastalar, ilk akut pankreatit atağından sonra prediyabet ve diyabet olma riski altındadır (118).

## ALTTA YATAN NEDENLERİN YÖNETİMİ

AP'li hastalarda, pankreatit ve komplikasyonlarını tedavi ederken altta yatan nedenlerin tedavilerini de ele almak önemlidir.

**Safra taşı pankreatiti:** Hastaların daha az kısmında, safra yollarındaki veya ampulla vaterdeki taşlar kalıcı safra ve pankreas kanalı obstrüksiyonu oluşturarak akut pankreatit ve kolanjite yol açabilir.

**Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi:** Safra taşına bağlı pankreatit ve kolanjiti olan hastalarda başvurudan sonraki 24 saat içinde Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılmalıdır. Aynı zamanda koledok tıkanıklığı (görüntülemeye görünen taş), dilate ana safra kanalı veya kolanjit olmaksızın artan karaciğer testleri olan hastalarda da acil ERCP yapılmalıdır.

Koledok tıkanıklığı ve kolanjit olmaksızın (hafif veya şiddetli) safra taşına bağlı pankreatiti için ERCP endikasyonu yoktur. Kolanjit olmaksızın, safra kanal obstrüksiyonu şüphesi varsa karaciğer fonksiyon testleri 24-48 saat içinde kontrol edilmelidir. Buna göre obstrüksiyonun araştırmak için manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) veya endoskopik ultrason (EUS) yapılabilir.

**Safra taşı pankreatiti ve kolanjit olmaksızın** kalıcı obstrüksiyonu olan hastalar için acil ERCP endikasyonu yoktur (82, 83, 119, 120). Kolanjiti olmayan hastalarda acil ERCP, komplikasyonlarda ve mortalitede azalma sağlamamıştır (83). Ancak yapılan bir çalışmada erken ERCP hastanede kalış süresini azalttığını ortaya koymuştur.

**Kolesistektomi:** Kolesistektomi safra taşı pankreatitli tüm hastalarda iyileştikten sonra yapılması önerilir (121). Hafif pankreatitli hastalarda, iyileşmeden sonraki yedi gün içinde yapılabilir (122, 123). İnterstisyel akut biliyer pankreatit tanısı konan, ve tanı sonrası erken kolesistektomi yapılan hastalarda, yüksek beyaz küre seviyeleri, SIRS varlığı, nekrotizan pankreatit geliştiği, daha fazla organ yetmezliği ve enfekte nekroz insidansı ile karşılaşılmıştır (124). Kolesistektomi düşünülen hastalarda, öncesinde tekrar BT taraması yapılmalıdır. Şiddetli nekrotizan pankreatiti olan hastalar, aktif inflamasyon azalınca ve sıvı koleksiyonları düzelene veya stabilize olana kadar kolesistektomi ertelenmelidir (123).

Kolesistektomi yapılamayan hastalarda 6 ila 18 hafta içinde yüzde 25 ila 30 oranında tekrarlayan akut pankreatit riski bulunmaktadır (125).

Yüksek koledok taşı şüphesi varsa (kötüleşen karaciğer fonksiyon testleri, kolanjit varlığında), terapötik müdahale olasılığı yüksekse, ameliyat öncesi ERCP önerilir. Kalıcı koledok taşları düşünülüyorsa (örneğin, karaciğer testleri normale dönüyorsa), ERCP ile ilişkili morbiditeyi engellemek için kolesistektomi sırasında intraoperatif kolanjiyogram yapılabilir. Düşük ila orta olasılığı olan hastalarda, koledok taşlarını dışlamak için ameliyat öncesinde olarak MRCP veya EUS ile değerlendirilmelidir (126). Ana safra kanalında taş veya çamur olanlarda daha sonra ameliyat öncesi ERCP yapılabilir.

**Safra çamuru** AP'li hastaların %20 - 40'ında nedensiz olarak bulunur. Ultrasonun safra çamurunun tespitinde duyarlılığı düşüktür. Pankreatit atağı geçirmiş ve safra çamuru olan hastalarda kolesistektomi önerilir (127, 128). Yapılan çalışmalar safra çamurunun pankreatite yol açabileceğini ve bu nedenle hastaların kolesistektomiden fayda görebileceğini düşündürmektedir (129, 130).

**Hipertrigliseridemi:** Yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışmada, kan trigliserid düzeyleri incelenmiş ve küçük artışlarda bile duyarlı hastalarda artmış AP riskinin artmış olduğu gözlenmiştir (131). Trigliserid seviyelerinde ciddi yükseklik olan hastalarda, trigliserid düzeyinin 200 mg/dL'nin altında tutulmasının akut pankreatit riskinde önemli derecede azalma olduğu bildirilmektedir (132). Başlangıç tedavisi sıvı replasmanı, ağrı kontrolüdür. Eğer hastada klinik olarak; hipokalsemi, laktik asidoz, SIRS belirtileri veya organ yetmezliği bulguları varsa doğrudan aferez yani terapötik plazma değişimi (TPD) yapılabilir (133). Orta şiddetli AP ve ya TPD'yi tolere edemeyen hastalarda trigliserid düzeyleri <500 mg/dL olana kadar, insülin tedavisi yapılabilir.

**Hiperkalsemi:** Nadiren de olsa hiperkalsemi pankreatite neden olabilir. Kalsiyumun pankreas parankiminde birikmesi ve parankimde tripsinojenin kalsiyum aktivasyonu patolojik mekanizmayı oluşturur (134, 135). Serum kalsiyum düzeyleri normale getirilmeli ve alta yatan sebep belirlenmelidir.

**Alkolik pankreatit :** Alkolik pankreatitli yatan hastaların, kısa alkol tedavileri verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Singh, V.K., et al., *An assessment of the severity of interstitial pancreatitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(12): p. 1098-1103.
2. Van Santvoort, H.C., et al., *A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome*. Gastroenterology, 2011. **141**(4): p. 1254-1263.
3. Singer, M.V., K. Gyr, and H. Sarles, *Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984*. Gastroenterology, 1985. **89**(3): p. 683-685.
4. Akshintala, V.S., A. Kamal, and V.K. Singh, *Uncomplicated acute pancreatitis: evidenced-based management decisions*. Gastrointestinal Endoscopy Clinics, 2018. **28**(4): p. 425-438.
5. Frossard, J., Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet, 2008. **371**: p. 143-152.
6. Arthur, C., Guyton & John E Hall. Textbook of Medical Physiology, 2007.
7. Halangk, W., et al., *Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(6): p. 773-781.
8. Prinz, R.A., *Mechanisms of acute pancreatitis*. International Journal of Pancreatology, 1991. **9**(1): p. 31-38.
9. Steer, M.L., *Pathogenesis of acute pancreatitis*. Digestion, 1997. **58**: p. 46.
10. Sweiry, J. and G. Mann, *Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1996. **31**(sup219): p. 10-15.
11. Halangk, W. and M.M. Lerch, *Early events in acute pancreatitis*. Gastroenterology Clinics, 2004. **33**(4): p. 717-731.
12. MOREAU, J.A., et al. *Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1988. Elsevier.
13. Reila, A., A. Zinsmeister, and L. Melton, *Etiology, incidence and survival of acute pancreatitis (AP) in Olmsted, Minnesota*. Gastroenterology, 1991. **100**: p. A296.
14. Yang, A.L., et al., *Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States*. Archives of internal medicine, 2008. **168**(6): p. 649-656.
15. Nawaz, H., et al., *Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2015. **110**(10): p. 1497-1503.
16. Wan, J., et al., *Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study*. Lipids in health and disease, 2017. **16**(1): p. 1-7.
17. Krasinskas, A.M., et al., *Autoimmune pancreatitis*. Gastroenterology clinics of North America, 2007. **36**(2): p. 239-257.
18. Cappell, M.S., *Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy*. Medical Clinics of North America, 2008. **92**(4): p. 889-923.
19. Cooper, S.T. and A. Slivka, *Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis*. Gastroenterology Clinics of North America, 2007. **36**(2): p. 259-276.
20. Ward, J., et al., *Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis?* The Lancet, 1995. **346**(8981): p. 1016-1019.
21. Lankisch, P., M. Dröge, and F. Gottesleben, *Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity*. Gut, 1995. **37**(4): p. 565-567.
22. Simons-Linares, C.R., M.A. Elkhoully, and M.J. Salazar, *Drug-induced acute pancreatitis in adults: an update*. Pancreas, 2019. **48**(10): p. 1263-1273.
23. Sadr-Azodi, O., et al., *Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study*. JAMA internal medicine, 2013. **173**(6): p. 444-449.

24. Singh, S., et al., *Glucagonlike peptide 1–based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study*. JAMA internal medicine, 2013. **173**(7): p. 534-539.
25. Gerson, L.B., et al., *Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2009. **7**(11): p. 1177-1182. e3.
26. Wilson, R. and R. Moorehead, *Current management of trauma to the pancreas*. Journal of British Surgery, 1991. **78**(10): p. 1196-1202.
27. Bess, M.A., A.J. Edis, and J.A. van Heerden, *Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or a causal association?* Jama, 1980. **243**(3): p. 246-247.
28. Goodchild, G., M. Chouhan, and G.J. Johnson, *Practical guide to the management of acute pancreatitis*. Frontline Gastroenterology, 2019. **10**(3): p. 292-299.
29. Banks, P.A., M.L. Freeman, and P.P.C.o.t.A.C.o. Gastroenterology, *Practice guidelines in acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2006. **101**(10): p. 2379-2400.
30. Frey, C.F., et al., *The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001*. Pancreas, 2006. **33**(4): p. 336-344.
31. Lankisch, P.G., et al., *Which etiology causes the most severe acute pancreatitis?* International Journal of Gastrointestinal Cancer, 1999. **26**(2): p. 55-57.
32. Papachristou, G.I., et al., *Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2006. **101**(11): p. 2605-2610.
33. Dickson, A. and C. Imrie, *The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1984. **159**(4): p. 343-347.
34. Mookadam, F. and M. Cikes, *Cullen's and Turner's Signs*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(13): p. 1386-1386.
35. Bennett, R.G. and J.W. Petrozzi, *Nodular subcutaneous fat necrosis: a manifestation of silent pancreatitis*. Archives of Dermatology, 1975. **111**(7): p. 896-898.
36. Yadav, D., N. Agarwal, and C. Pitchumoni, *A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis*. The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(6): p. 1309-1318.
37. Gwozdz, G.P., et al., *Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays*. Clinica chimica acta, 1990. **187**(3): p. 243-254.
38. Frank, B. and K. Gottlieb, *Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis?: a case series and review of the literature*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(2): p. 463-469.
39. Baillargeon, J.-D., et al., *Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis*. The American journal of gastroenterology, 1998. **93**(11): p. 2130-2134.
40. Brown, A., J. Orav, and P.A. Banks, *Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis*. Pancreas, 2000. **20**(4): p. 367-372.
41. Lankisch, P.G., et al., *Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(7): p. 2081-2085.
42. Muddana, V., et al., *Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2009. **104**(1): p. 164-170.
43. Remes-Troche, J.M., et al., *Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis*. World journal of Gastroenterology, 2005. **11**(44): p. 7018.
44. Toouli, J., et al., *Guidelines for the management of acute pancreatitis*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**: p. S15-S39.
45. Kylänpää-Bäck, M.L., et al., *Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis*. British Journal of Surgery, 2001. **88**(2): p. 222-227.
46. Wu, B.U., et al., *Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study*. Archives of internal medicine, 2011. **171**(7): p. 669-676.

47. Ranson, J., et al., *Respiratory complications in acute pancreatitis*. Annals of surgery, 1974. **179**(5): p. 557.
48. Bennett, G.L. and L.E. Hann, *Pancreatic ultrasonography*. Surgical Clinics of North America, 2001. **81**(2): p. 259-281.
49. Carroll, J., et al., *Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis and treatment*. American Family Physician, 2007, vol. 75, no 10, pp. 1513-1520, 2007.
50. Arvanitakis, M., et al., *Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2004. **126**(3): p. 715-723.
51. Lecesne, R., et al., *Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome*. Radiology, 1999. **211**(3): p. 727-735.
52. Štimac, D., et al., *The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2007. **102**(5): p. 997-1004.
53. Taylor, A.C., et al., *Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree*. Gastrointestinal endoscopy, 2002. **55**(1): p. 17-22.
54. Mounzer, R., et al., *Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2012. **142**(7): p. 1476-1482.
55. Wang, X., et al., *An evidence-based proposal for predicting organ failure in severe acute pancreatitis*. Pancreas, 2013. **42**(8): p. 1255-1261.
56. Corfield, A., et al., *Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices*. The Lancet, 1985. **326**(8452): p. 403-407.
57. Ranson, J., *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis*. Surg Gynecol Obstet, 1974. **139**: p. 69-81.
58. Beger, H., et al., *Inflammatory mass in the head of the pancreas*. (In:) *The Pancreas* (Ed.: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MG.) Vol. 1. 1998, Blackwell Science: Oxford, London.
59. Buter, A., et al., *Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis*. British Journal of Surgery, 2002. **89**(3): p. 298-302.
60. Mofidi, R., et al., *Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis*. Journal of British Surgery, 2006. **93**(6): p. 738-744.
61. Annane, D., E. Bellissant, and J.-M. Cavillon, *Septic shock*. The Lancet, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
62. Wu, B.U., et al., *The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study*. Gut, 2008. **57**(12): p. 1698-1703.
63. IAP, W.G. and A.A.P. Guidelines, *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis*. Pancreatology, 2013. **13**(4): p. e1-e15.
64. Lankisch, P.G., et al., *The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2009. **7**(6): p. 702-705.
65. Isenmann, R., B. Rau, and H.G. Beger, *Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup*. Pancreas, 2001. **22**(3): p. 274-278.
66. Balthazar, E.J., et al., *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology, 1990. **174**(2): p. 331-336.
67. DiMaio, C.J., *Management of complications of acute pancreatitis*. Current Opinion in Gastroenterology, 2018. **34**(5): p. 336-342.
68. Bradley, E.L., *A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992*. Archives of surgery, 1993. **128**(5): p. 586-590.
69. Banks, P.A., et al., *Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. Gut, 2013. **62**(1): p. 102-111.

70. Mayerle, J., P. Simon, and M.M. Lerch, *Medical treatment of acute pancreatitis*. Gastroenterology Clinics, 2004. **33**(4): p. 855-869.
71. Sax, H.C., et al., *Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects*. The American Journal of Surgery, 1987. **153**(1): p. 117-124.
72. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis*. Bmj, 2004. **328**(7453): p. 1407.
73. Wu, B.U., et al., *Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(8): p. 710-717. e1.
74. Wu, B.U., et al., *Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 129-135.
75. Gardner, T.B., et al., *Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality*. Pancreatology, 2009. **9**(6): p. 770-776.
76. Talukdar, R. and S. Swaroop Vege, *Early management of severe acute pancreatitis*. Current gastroenterology reports, 2011. **13**(2): p. 123-130.
77. Trikudanathan, G., U. Navaneethan, and S.S. Vege, *Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review*. Pancreas, 2012. **41**(6): p. 827-834.
78. Ona, X.B., D.R. Comas, and G. Urrútia, *Opioids for acute pancreatitis pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(7).
79. Helm, J., et al., *Effects of morphine on the human sphincter of Oddi*. Gut, 1988. **29**(10): p. 1402-1407.
80. De Waele, J.J., et al., *Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome*. American Journal of Kidney Diseases, 2011. **57**(1): p. 159-169.
81. Fan, H., et al., *Risk factors of enteral feeding intolerance in severe acute pancreatitis patients: A protocol for systematic review and meta-analysis*. Medicine, 2021. **100**(18).
82. Crockett, S.D., et al., *American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2018. **154**(4): p. 1096-1101.
83. Vege, S.S., et al., *Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review*. Gastroenterology, 2018. **154**(4): p. 1103-1139.
84. Tenner, S., et al., *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2013. **108**(9): p. 1400-1415.
85. Eatock, F., et al., *A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2005. **100**(2): p. 432-439.
86. Kumar, A., et al., *Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes*. Journal of clinical gastroenterology, 2006. **40**(5): p. 431-434.
87. Al-Omran, M., et al., *Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis*. Cochrane database of systematic reviews, 2010(1).
88. McClave, S.A., et al., *Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2006. **30**(2): p. 143-156.
89. Petrov, M., R. Pylpchuk, and N. Emelyanov, *Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2008. **28**(6): p. 704-712.
90. Casera, M.P., et al., *Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(6): p. 506-517.
91. Kutsogiannis, J., et al., *Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study*. Critical care medicine, 2011. **39**(12): p. 2691-2699.
92. Besselink, M., et al., *Timing and impact of infections in acute pancreatitis*. Journal of British Surgery, 2009. **96**(3): p. 267-273.



93. Vege, S.S., et al., *Pentoxifylline treatment in severe acute pancreatitis: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized trial*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 318-320. e3.
94. Trikudanathan, G., U. Navaneethan, and S.S. Vege, *Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2011. **106**(7): p. 1188-1192.
95. Imaizumi, H., et al., *Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit*. Pancreas, 2004. **28**(4): p. 369-373.
96. Takeda, K., et al., *Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis*. The American journal of surgery, 1996. **171**(4): p. 394-398.
97. Besselink, M.G., et al., *Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2008. **371**(9613): p. 651-659.
98. Gou, S., et al., *Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Critical care, 2014. **18**(2): p. 1-10.
99. İnce, A.T., K. Yildiz, and B. Baysal, *Akut pankreatit*. Kocaeli Tıp Dergisi, 2012. **1**(3): p. 50-58.
100. Malangoni, M.A. and A.S. Martin, *Outcome of severe acute pancreatitis*. The American journal of surgery, 2005. **189**(3): p. 273-277.
101. Attasaranya, S., A.M.A. Aziz, and G.A. Lehman, *Endoscopic management of acute and chronic pancreatitis*. Surgical Clinics of North America, 2007. **87**(6): p. 1379-1402.
102. Hookey, L.C., et al., *Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes*. Gastrointestinal endoscopy, 2006. **63**(4): p. 635-643.
103. Singh, P., et al., *Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials*. Gastrointestinal endoscopy, 2004. **60**(4): p. 544-550.
104. Somogyi, L., et al., *Biliary and pancreatic stents*. Gastrointestinal endoscopy, 2006. **63**(7): p. 910-919.
105. Fölsch, U.R., et al., *Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(4): p. 237-242.
106. Forsmark, C. and J. Baillie, *AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2007. **132**(5): p. 2022-44.
107. Neoptolemos, J., et al., *Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones*. The Lancet, 1988. **332**(8618): p. 979-983.
108. Oría, A., et al., *Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial*. Annals of surgery, 2007. **245**(1): p. 10.
109. Sharma, V.K. and C.W. Howden, *Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(11): p. 3211-3214.
110. Taylor, E. and C. Wong, *The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis*. The American surgeon, 2004. **70**(11): p. 971.
111. Wu, B.U. and P.A. Banks, *Clinical management of patients with acute pancreatitis*. Gastroenterology, 2013. **144**(6): p. 1272-1281.
112. Lenhart, D.K. and E.J. Balthazar, *MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections*. American Journal of Roentgenology, 2008. **190**(3): p. 643-649.
113. Beger, H.G., et al., *Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study*. Gastroenterology, 1986. **91**(2): p. 433-438.
114. Bradley III, E.L. and K. Allen, *A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis*. The American journal of sur-

- gery, 1991. **161**(1): p. 19-25.
115. Freeman, M.L., et al., *Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference*. Pancreas, 2012. **41**(8): p. 1176-1194.
116. Nadkarni, N.A., S. Khanna, and S.S. Vege, *Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis*. Pancreas, 2013. **42**(6): p. 924-931.
117. Radenkovic, D.V., et al., *Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study*. BMC surgery, 2010. **10**(1): p. 1-6.
118. Das, S.L., et al., *Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. Gut, 2014. **63**(5): p. 818-831.
119. Schepers, N.J., et al., *Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial*. The Lancet, 2020. **396**(10245): p. 167-176.
120. Tse, F. and Y. Yuan, *Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis*. Cochrane database of systematic reviews, 2012(5).
121. Laws, H.L. and R.B. Kent III, *Acute pancreatitis: management of complicating infection*. The American surgeon, 2000. **66**(2): p. 145.
122. Aboulian, A., et al., *Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study*. Annals of surgery, 2010. **251**(4): p. 615-619.
123. Uhl, W., et al., *Acute gallstone pancreatitis*. Surgical endoscopy, 1999. **13**(11): p. 1070-1076.
124. Kwong, W.T.-Y. and S.S. Vege, *Unrecognized necrosis at same admission cholecystectomy for pancreatitis increases organ failure and infected necrosis*. Pancreatology, 2017. **17**(1): p. 41-44.
125. Hernandez, V., et al., *Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2004. **99**(12): p. 2417-2423.
126. Calvo, M.M., et al. *Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2002. Elsevier.
127. Eckerwall, G.E., et al., *Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study*. Clinical nutrition, 2007. **26**(6): p. 758-763.
128. Moraes, J.M.M., et al., *A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial*. Journal of clinical gastroenterology, 2010. **44**(7): p. 517-522.
129. Lee, S.P., J.F. Nicholls, and H.Z. Park, *Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(9): p. 589-593.
130. Ros, E., et al., *Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy*. Gastroenterology, 1991. **101**(6): p. 1701-1709.
131. Pedersen, S.B., A. Langsted, and B.G. Nordestgaard, *Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis*. JAMA internal medicine, 2016. **176**(12): p. 1834-1842.
132. Christian, J.B., et al., *Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia*. The American Journal of Medicine, 2014. **127**(1): p. 36-44. e1.
133. Ipe, T.S., H.P. Pham, and L.A. Williams III, *Critical updates in the 7th edition of the American Society for Apheresis guidelines*. Journal of Clinical Apheresis, 2018. **33**(1): p. 78-94.
134. Brandwein, S.L. and K.M. Sigman, *Milk-Alkali Syndrome and Pancreatitis*. The American journal of the medical sciences, 1994. **308**(3): p. 173-176.
135. Khoo, T.K., et al., *Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(6): p. 2115-2118.