

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELİK DÖNEMİNDE AKUT PANKREATİT GEÇİREN
HASTALARDA ETYOLOJİ VE PROGNOZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Benazir ABAŞ YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Savaş Cumali EFE

ŞANLIURFA
2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELİK DÖNEMİNDE AKUT PANKREATİT GEÇİREN
HASTALARDA ETYOLOJİ VE PROGNOZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Benazir ABAŞ YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Savaş Cumali EFE

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları kliniğinde bulunduğum Őreçte ve bu çalışma sürecinde tecrübelerinden istifade ettiğim ve desteklerini eksik etmeyen tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Savaş Cumali EFE'ye;

Zorlu uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden istifade ettiğim, yaptığımız iÇin değerini bizlere hissettirerek örnek olan İç Hastalıkları anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr.Tevfik SABUNCU'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım, Prof. Dr.Ahmet UYANIKOĞLU'na, Prof. Dr. Mehmet Ali EREN'e, Doç. Dr. İdris KIRHAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÇİNDÖĞLU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra AĞAN'a

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları anabilim dalı kliniğinde birlikte çalıştığımız mesaiime arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım süresince maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan başarımda büyük katkısı olan annem Hikmet ABAŞ'a, babama ve kardeşlerime;

Sevgi ve anlayıŐıyla beni yalnız bırakmayan sevgili eŐim Metin YILDIZ'a; Mutluluk kaynağım oğlum Deniz'e;

Sonsuz sevgi, saygı, teşekkür ve minnetle...

Dr. Benazir ABAŞ YILDIZ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreas Anatomisi	2
2.2. Pankreas Fizyolojisi	3
2.3. Akut Pankreatit Tanımı	4
2.4. Akut Pankreatit Tanısı	4
2.5. Akut Pankreatit Epidemiyolojisi	4
2.6. Akut Pankreatit Etyolojisi	4
2.6.1. Safra Taşları	5
2.6.2. Alkol	6
2.6.3. İlaçlar ve Toksinler	6
2.6.4. Metabolik Nedenler	7
2.6.5. Travma	7
2.6.6. Genetik	8
2.6.7. Diğer Nedenler	8
2.7. Akut Pankreatit Patogenezi	9
2.8. Akut Pankreatit Kliniği	10
2.8.1. Akut Pankreatitte Klinik Özellikler	10
2.8.2. Akut Pankreatitte Fizik Muayene	10
2.8.3. Akut Pankreatitte Laboratuvar Bulguları	11
2.8.4. Akut Pankreatitte Görüntüleme	12
2.9. Ayırıcı Tanı	13
2.10. Akut Pankreatit Komplikasyonları	14
2.11. Akut Pankreatitte Sınıflandırma	15
2.12. Akut Pankreatitte Ciddiyet Skorlamaları	15
2.12.1. Laboratuvar Belirteçleri	16

2.12.2. Skorlama Sistemleri	17
2.12.2.1. Ranson Kriterleri	17
2.12.2.2. Glasgow (Imrie) Skoru	18
2.12.2.3. BISAP (Bedside index of severity in acute pancreatitis) Skoru	18
2.12.2.4. SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) Kriterleri	19
2.12.2.5. APACHE (Acute physiology and chronic health evaluation) II Skorlaması	19
2.12.2.6. Harmless Akut Pankreatit Skoru	20
2.12.2.7. BT Şiddet İndeksi	20
2.13. Tedavi ve Takip	21
2.13.1. Medikal Tedavi	21
2.13.2. Endoskopik Tedavi	23
2.13.3. Cerrahi Tedavi	23
2.14. Gebelikte Akut Pankreatit	23
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. İstatiksel Yöntem	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER	43
Ek-1: Etik Kurul Kararı	43
Ek-2: Turnitin Raporu	44

Tablo-1: Akut Pankreatit nedenleri	5
Tablo-2: Akut pankreatit nedeni olarak sık suçlanan ilaçlar	6
Tablo-3: Ranson kriterleri	17
Tablo-4: APACHE II Parametreleri ve Puan Dağılımı	20
Tablo-5: BT Şiddet İndeksi	21
Tablo-6: Hastalarımızın kan değerleri sonuçları	29



Şekil-1: Pankreasın Anatomik Yerleşimi

2



SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Akut Pankreatit
BİSAP	: Yatak başı akut pankreatit ciddiyet değerlendirmesi
CRP	: C-reaktif protein
WBC	: Beyaz kan hücre sayısı
ADBĞ	: Ayakta direk batın grafisi
Alb	: Albümin
BUN	: Kan üre azotu
TNF	: tümör nekroz faktör
IL	: İnterlökin
APACHE II	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ARDS	: Akut solunum yetmezliği sendromu
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
MRCPT	: Magnetik rezonans kolanjiopankreatogram
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
ANK	: Akut nekrotik koleksiyon
PSMVT	: Portosplenomezenterik venöz tromboz
VKİ	: Vücut kitle indeksinin
Hct	: Hematokrit
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
GKS	: Glasgow koma skalası
Kre	: Kreatinin
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz

WON : Walled off Nekroz
GIS : Gastrointestinal Sistem
HCO₃ : Bikarbonat
PaO₂ : Parsiyel arter oksijen basıncı



ÖZET

Gebelik Döneminde Akut Pankreatit Geçiren Hastalarda Etyoloji Ve Prognoz

Dr. Benazir Abaş Yıldız

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde 2019-2022 tarihleri arasında gebelik döneminde AP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada gebelikte AP tanısı alan hastalarda etyoloji, prognoz ve fetüs üzerine olan etkileri incelendi.

Materyal-Metod: Hastaların verileri prospektif olarak toplandı. Hastalara AP tanısı; karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz testlerinin normalin üç katının üzerinde olması, ultrason veya manyetik rezonans görüntülemelerinde karakterize pankreatit bulguları olmak üzere üç kriter değerlendirildi ve üç kriterden iki tanesi pozitif olan hastalara akut pankreatit tanısı konuldu. Modifiye Atlanta kriterlerine göre AP hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Median yaşı 28 (19-45 yıl) olan toplamda 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların median VKİ: 28.5 kg/m² (20-39.1) idi. AP geçirdikleri median gebelik haftası 28 (Bir hasta 1.trimester, yedi hasta 2. trimester, on iki hasta 3. trimester, en düşük 8. hafta, en yüksek 39. hafta) idi. 5 (%25) hastanın gebe kalmadan önce de AP öyküsü mevcuttu. 8 hasta ilk gebeliklerinde AP atağı geçirdi. Hastaların 15'inde (%75) neden biliyer pankreatit, 3 (%15) hastada hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit, 1 (%5) hastada akrep sokmasına bağlı pankreatit, 1 (%5) hastada ERCP sonrası pankreatit mevcuttu. Doğumu gerçekleştirilen hastaların 9'una (%50) normal doğum, 9'una (%50) sezaryen doğum yapıldı. Bu yazının yazıldığı zaman 2 hasta halen gebeydi. Doğumdan sonra hastaların 9'una kolesistektomi operasyonu yapıldı. Fetüslerin 14'ünün (%70) cinsiyeti erkek, 6'sının (%30) ise kız idi. Median doğum ağırlıkları 2975 gr (2250-3800 gr), median APGAR skoru 9 idi. Fetüslerin 16'sında doğumda anomali yok idi, bir yenidoğan omfalit nedeniyle yoğun bakımda takip edildi. Hastaların 18'i (%90) hafif, 1 hasta (%5) orta ağır AP idi. Hipertrigliseridemiye bağlı ağır AP geçiren 1 hasta (%5) gebeliğin 35. haftasında abortus sonrası exitus oldu.

Sonuç: Bizim çalışmamızda gebelikte geçirilen AP'nin en sık nedeni biliyer pankreatit, ikinci sıklıkta hipertrigliseridemiye bağlı pankreatittir. Gebelikte geçirilen akut pankreatit atağı ciddi

morbiditeye ve bizim bir hastamızda olduğu gibi hem anne hem fetusta mortaliteye neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelikte pankreatit, akut pankreatit



ABSTRACT

Etiology and Prognosis in Patients with Acute Pancreatitis During Pregnancy

Benazir Abaş Yıldız, MD

Specialty Thesis Department of Internal Medicine

Introduction and Aim: Our study included patients diagnosed with acute pancreatitis (AP) during pregnancy at the Gastroenterology Department of Harran University Medical Faculty Hospital between 2019 and 2022. The etiology, prognosis, and effects on the fetus in patients diagnosed with AP during pregnancy were examined in this study.

Material and Method: The data of the patients were collected prospectively. AP diagnosis was based on three criteria: abdominal pain, serum amylase and lipase levels three times higher than normal, and characteristic pancreatitis findings on ultrasound or magnetic resonance imaging. Patients with two positive criteria were diagnosed with acute pancreatitis. AP was classified as mild, moderate, or severe according to the modified Atlanta criteria.

Results: A total of 20 patients, with a median age of 28 (19-45 years), were included in the study. The median BMI of the patients was 28.5 kg/m² (20-39.1). The median gestational week at which they experienced AP was 28 (one patient in the first trimester, seven patients in the second trimester, twelve patients in the third trimester, the lowest being the 8th week, and the highest being the 39th week). Five (25%) patients had a history of AP before becoming pregnant. Eight patients experienced an AP attack during their first pregnancy. Among the patients, 15 (75%) had biliary pancreatitis, 3 (15%) had pancreatitis due to hypertriglyceridemia, 1 (5%) had pancreatitis due to scorpion sting, and 1 (5%) had post-ERCP pancreatitis. Nine (50%) patients had normal deliveries, and nine (50%) underwent cesarean section. At the time of writing this article, two patients were still pregnant. Cholecystectomy was performed on nine patients after delivery. Of the fetuses, 14 (70%) were male, and 6 (30%) were female. The median birth weight was 2975 grams (2250-3800 grams), and the median APGAR score was 9. Sixteen fetuses had no anomalies at birth, while one newborn was monitored in the intensive care unit due to omphalitis. Eighteen patients (90%) had mild AP, and one patient (5%) had moderate to severe AP. One patient (5%) who experienced severe AP due to hypertriglyceridemia died after abortion in the 35th week of pregnancy.

Conclusion: In our study, the most common cause of AP during pregnancy was biliary pancreatitis, followed by pancreatitis associated with hypertriglyceridemia. Acute pancreatitis attacks during pregnancy can lead to serious morbidity and, as in one of our patients, mortality in both the mother and the fetus.

Keywords: Pancreatitis in pregnancy, acute pancreatitis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas organının toksik, metabolik, mekanik, enfeksiyöz ve vasküler nedenlerle irritasyona maruz kalması ve bunun sonucu olarak inaktif halde bulunan pankreas enzimlerin aktif hale geçerek pankreasın kısa süre içerisinde kendini sindirmesi ile karakterize, lokal ve sistemik etkileri olabilen, elektrolit ve sıvı kaybının eşlik edebileceği, sıklıkla şiddetli karın ağrısı ile bulgu veren, mortalite ve morbiditesi yüksek olan klinik tabloya ‘akut pankreatit(AP)’ denir. Gebelik döneminde AP nadir görülmektedir, fakat maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye sebebiyet verebileceğinden hastalığın tanı ve tedavisi çok önemlidir. AP’nin gebelikte tanısı klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine dayanır.

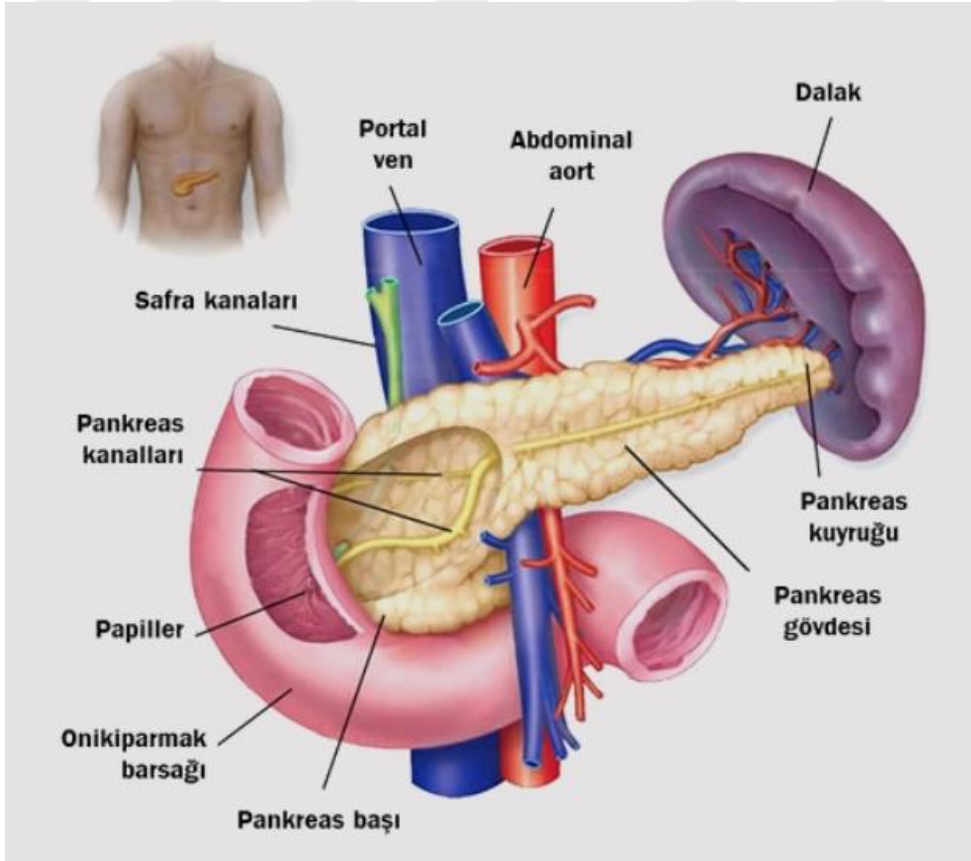
Gebelikte AP’nin en sık etyolojik nedenleri tam olarak tanımlanamamışsa da safra taşı hastalığı ve hipertrigliseridemi en sık rapor edilmiş sebepleridir (1).

Gebelikte AP nadir bir durum olup, sıklığı farklı coğrafik ve etnik kökenli çalışmalarda 1/1000-1/12000 arasındadır. Daha önceki çalışmalarda, AP nin hem annede hem fetüste morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir. Fakat genel anlamda AP nin gebelerde seyri ile ilgili çalışmalar, geriye dönük veri incelenmesi, vaka taktimi veya az sayıda vaka içeren özgün araştırma makalelerinden ibarettir. Bu prospektif çalışmada, AP geçiren gebelerde AP sıklığı, sebebi ve AP’nin gebelerde ve fetüs üzerindeki etkilerini araştırdık (1).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

Pankreas retroperitoneal yerleşimli, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan önemli bir organdır. Karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Karın arka duvarında orta hat derinliklerinde L1 ve L2 vertebralarının gövdelerini çaprazlar. Erişkinlerde 75-100 gr ağırlığında ve yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Anatomik olarak başlıca baş, boyun, gövde ve kuyruk bölümlerine ayrılmıştır. Baş bölümü duodenuma yapışık kısımdır ve orta hatta yakındır. Arkasında v. cava inferior bulunur. Gövde kısmı midenin arkasında yer alır. Kuyruk kısmı dalak hilusuna komşudur ve hilus içinde sonlanır. Arka kısmında splenik ven, sol böbrek ve aorta yer almaktadır. Pankreasın arteriyel kanı A. splenica, A. hepatica communis ve A. mesenterica superior'a ait dallar tarafından sağlanır. Pankreasın venleri, genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeyledir. Venler portal ven, splenik ven, superior ve inferior mezenterik venlere boşalır. Pankreas, vagus siniri, superior mezenterik plexus ve çölyak plexusun'dan ayrılan parasempatik ve sempatik sinir lifleri tarafından uyarılır. Parasempatik etki pankreas bezinin ekzokrin salgısını arttırırken, sempatik etki ekzokrin salgıyı azaltır (2). Pankreasın anatomisi şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Pankreasın Anatomik Yerleşimi

2.2. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas, endokrin ve ekzokrin salgı fonksiyonu olan glandüler yapıda bir bezdir. Ekzokrin pankreas ince barsağa sindirim enzimlerini salgımlarken endokrin pankreas başta glukoz metabolizmasını düzenleyen hormonlar olmak üzere dolaşıma pek çok hormonu sekrete eder. Endokrin pankreas yapısı salgıladıkları hormonları doğrudan kana verirler. İnsan pankreasında, küçük kapillerler etrafına yerleşmiş, her biri yaklaşık 100 mikron çapında, bir milyon civarında Langerhans adacığı vardır ve farklı sekresyon özelliklerine sahip hücreler içerir. Alfa hücrelerinden glukagon salgılanır ve toplam hücrelerin %25'ini oluştururlar. Beta hücreleri insulin, proinsulin ve C peptid salgılar ve toplam hücrelerin %60'ını oluştururlar. Somatostatin endokrin pankreasın yaklaşık % 10'unu oluşturan delta hücrelerinden salgılanır.

Bunun yanı sıra adacıkların bazılarında pankreatik polipeptid salgılayan PP hücreleri (F hücreleri) bulunur. Ayrıca; VIP salgılayan D1, serotonin salgılayan enterokromafin hücreleri ve ghrelin salgılayan epsilon hücreleri pankreatik dokuda yer alır. Endokrin salgı hem sistemik dolaşıma katılır hem de ekzokrin salgıyı kontrol eder (3).

Pankreasın ekzokrin salgısı bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılar. Pankreas salgısı alkali karakterdedir ve yüksek konsantrasyonlarda bikarbonat ve Cl⁻, Na⁺ ve K⁺ gibi elektrolitlerden oluşur. Alkali sıvı ile mideden duodenuma boşalan asit kimus nötrale edilir ve pankreasın inaktive enzimlerinin aktive olması için uygun ortam oluşturulur.

Pankreasın proteolitik enzimleri arasında en önemlileri tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidazdır. Tripsin ve kimotripsin proteinleri, peptidlerin parçalanmasını ve diğer enzimlerin aktivasyonunu sağlar. Karboksipeptidaz ise nötral amino asitlerin oluşturduğu peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar. Pankreatik amilaz, karbonhidratların parçalanması için gerekli esas enzimdir. Nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratları disakkarid ve trisakkaridlere parçalar.

Yağ sindiriminde görevli pankreatik lipaz, yağ asitlerini hidrolize eder, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalamak; kolesterol esteraz, kolesterol esterlerin yıkımını regüle eder. Böylece kolesterol ve serbest yağ asitleri meydana gelir. Fosfolipaz ise fosfolipidlerden yağ asitlerinin hidrolizini sağlar. Barsak fırçamsı kenar hücrelerinde olan enterokinaz inaktif halde salınan enzimleri aktif forma dönüştürür (3).

2.3. Akut Pankreatit Tanımı

Akut Pankreatit (AP), Pankreasın genellikle mikrobiyal olmayan inflamasyonunu takiben parenkimal hasarla ortaya çıkan tabloya verilen durumdur. Bulgular parankimal ödemden, nekroza ve fibrozise kadar değişik şiddette patolojik değişiklikler ile seyredebilir (4).

2.4. Akut Pankreatit Tanısı

Akut pankreatit tanısı aşağıda yer alan maddelerden ikisinin varlığında konulur.

- 1) AP ile uyumlu karın ağrısı (akut başlangıçlı, şiddetli, kalıcı, genellikle sırta yayılan ağrı)
- 2) Serum amilaz-lipaz değerlerinin normalden 3 kat daha fazla artması
- 3) Görüntüleme yöntemlerinde akut pankreatit bulgularının varlığı (5).

2.5. Akut Pankreatit Epidemiyolojisi

Dünya çapında yıllık AP insidansı 100 000'de 4.9-73.4 olarak bildirilmekte olup kabaca sıklık 1/10 000'dir (6). Siyah ırkta AP oranı beyazlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir (7).

Akut pankreatite bağlı mortalite interstisyel (ödematöz) pankreatitte %3, nekrotizan pankreatitte %17 iken toplam mortalite oranı %5 civarındadır (8).

2.6. Akut Pankreatit Etyolojisi

Akut pankreatit etyolojisinde birçok sebep vardır. Dünya genelinde, bölgemizde ve ülkemizde en sık neden safra kesesi taşı olup, alkolden en az iki kat daha fazla AP'e sebep olmaktadır (9). Batıda en sık ikinci neden özellikle erkeklerde alkoldür (5). Diğer AP nedenleri hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, ilaç ilişkili, otoimmün, herediter/genetik ve anatomik anomalilerdir (5). Dünya genelinde AP nedenlerinin derlendiği bir çalışmada AP'nin ilk 3 nedenini sırasıyla %42 ile safra taşları, %21 ile alkol, %18 ile idiyopatik nedenler oluşturmaktadır (9). Akut pankreatit nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Akut Pankreatit nedenleri

Mekanik nedenler:	Safra taşları , travma, ampulla stenozu, malignite, duodonal striktür veya obstrüksiyonlar
Toksik nedenler:	Akrep zehiri , metanol etanol, organofosfat zehirlenmeleri,
Metabolik nedenler:	Hiperkalsemi ,hiperlipidemi
İlaç ilişkili nedenler:	Pentamidin ,didanozin, 5-ASA, metronidazol, sülfonamid, salisilatlar ,tetrasiklin, azatiyopürin, valproik asit, furosemid, L-asparjinaz, tiyazid diüretikler, östrojen, prokainamid, sulindak
Enfektif nedenler:	Vürüsler; hepatit B, CMV, varicella-zoster, HSV, coxsackie virüsler, HIV Bakteriler; legionella, mikoplasma, leptospira, Salmonella, Mantarlar; aspergillus Parazitler; toksoplazma, criptosporidium ,ascaris
Konjenital ve Genetik nedenler:	Konjenital; koledokosel tip V, pankreas divisum Genetik; CFTR, SPINK1,PRSS1,
Anatomik veya fonksiyonel bozukluklar:	Anüler pankreas, oddi sfinkter disfonksiyonu, pankreas divisum,
Vasküler nedenler:	Ateroembolizm, iskemi, kardiopulmoner bypass, vaskülitler, hipotansiyon,
İdiyopatik:	Çoğunun mikrolitiazis veya genetik mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.
Otoimmün:	Yüksek serum IgG4 düzeyi, birçok organda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir.
Diğer:	ERCP sonrası, renal transplantasyon, gebelik, alfa-1 antitripsin eksikliği, bağ doku hastalıkları, TTP, crohn hastalığı, reye sendromu, hipotermi

2.6.1. Safra Taşları

Akut pankreatit etyolojisinde en sık neden safra taşları olup, vakaların %30-50'sini oluşturmaktadır (9). Kadınlarda safra taşı görülme sıklığı daha yüksek olması sebebiyle safra taşına bağlı (biliyer) pankreatit gelişme riski erkeklerden daha yüksektir. Biliyer pankreatitin mekanizması safra taşlarının ampulla vateriden geçerken oluşturduğu tıkanıklık veya ampullada taşa bağlı ödeme sekonder pankreatik kanala safra reflüsünün olabileceği düşünülmektedir (10). 5 mm'den daha küçük safra taşları sistik kanala daha rahat geçip ampullaya ulaştığından daha büyük safra taşlarına göre pankreatit oluşturma riski daha yüksektir (11).

Safra kesesi taşı taşıyıcılarının %75'i asemptomatik kalırken, safra taşı olan hastaların %3-8'inde eninde sonunda AP gelişecektir (12). Kolesistektomi yapılması ve safra kanalının taşlardan temizlenmesi ile AP sıklığının azalması bu durumu desteklemektedir. Tüm biliyer AP vakaları cerrahiye uygun oldukları zamanda kolesistektomi açısından değerlendirilmelidir (13).

2.6.2. Alkol

AP'nin en sık 2. sebebi alkoldür (9). Alkole bağı AP gelişme oranları ülkelere göre değişim göstermektedir. Yoğun alkol kullanan hastalarda kronik pankreatit zemininde AP atağı gelişebilir. Kronik alkol kullanımı diyebilmek için 5 yıldan uzun süredir 10 gr/gün'den fazla alkol alımı olmalıdır (14).

Alkolün hangi mekanizma ile pankreatite sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir. Birkaç mekanizma ortaya konmuştur. Bunlar; oddi sfinkter spazmı, protein tıkaç oluşumu, proteazların aktivasyonu ve artan kolesistokine bağı olarak pankreatik salgıların aşırı uyarılmasıdır. Alkol, pankreatik kanal içerisinde protein tıkaçlarına sebep olmaktadır. Oddi sfinkter spazmı ile pankreatik kanalda basıncın artmasına sebep olur, aynı zamanda asiner hücrelerde alkolün ya da bir metabolitinin doğrudan pankreas üzerine toksik etkileri vardır (15).

2.6.3. İlaçlar ve Toksinler

AP gelişmesinde ilaçların etkisi %5 in altındadır ve nadir olarak görülmektedir. İlacın sebep olduğu AP'nin prognozu iyi, mortalitesi düşüktür (16). İlaça bağı AP gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında; direkt toksik etki, immün reaksiyonlar, intravasküler tromboz, toksik metabolitlerin birikmesi ve pankreatik sıvının artmış viskozitesi sayılabilir (17).

İmmünolojik mekanizmaların rol aldığı vakalarda tablo, ilaca başlandıktan sonraki birkaç hafta içerisinde; toksik mekanizmaların rol aldığı vakalar da ise (ör. Valproic asit, didanosine) birkaç ay içerisinde ortaya çıkmaktadır (18). Akut pankreatite yol açabilen ilaçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Akut pankreatit nedeni olarak sık suçlanan ilaçlar

Akut pankreatit yapabilen ilaçlar

A-Metildopa, Azodisalisilat, Bezafibrat, Dapson, Enalapril, Furosemid, İzoniazid, Metronidazol, Pravastatin, Simvastatin, Sülfametoksazol, Tetrasiklin, Valproik Asit, Retinoik Asit, Amiodaron, Lamivudin, Losartan, Metimazol, Asetaminofen, Klorotiyazid, Klozapin, Eritromisin, Östrojen, Propofol

2.6.4. Metabolik Nedenler

Hipertrigliseridemi, AP'nin metabolik nedenlerinden birisidir. Tüm akut pankreatitlerin %1.3-3.8'ini oluşturur (19). Yüksek düzeydeki trigliserit ve şilomikronlar kan viskozitesini artırarak ve aynı zamanda pankreas mikrosirkülasyonunu da bozarak iskemiye yol açabilmektedir. Ayrıca gebelikte, hormonların sebep olduğu trigliserit ve kolesterol seviyelerindeki artış hipertrigliserideminin sebep olduğu AP için doğal bir risk oluşturmaktadır (20).

Serum trigliserit düzeyinin 1000 mg/dl'yi aşması akut pankreatit ataklarını tetikleyebilmektedir. Fakat daha düşük değerlerin de ataklara neden olabileceği bildirilmiştir (21). AP gelişim riski, serum trigliserid düzeyinin 1000 mg/dl'nin üzerinde yaklaşık %5 iken trigliserid düzeyi 2000 mg/dl'nin üzerinde yaklaşık %10 ile %20 arasındadır (22). Hipertrigliseridemi ilişkili AP patogenezinde pankreatik lipazın trigliseritleri serbest yağ asitlerine dönüştürmesi ve açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatik dokuya hasar verdiği düşünülmektedir (23).

Obezite, gebelik, diyabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi durumlar hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit riskini artırmaktadır (24).

Hiperkalsemi AP'nin nadir sebeplerinden biridir. Etki eden mekanizma kalsiyumun pankreatik kanal içinde birikmesi ve parankim içinde tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive edilmesidir. Hiperparatiroidisi olan hastalardaki akut pankreatit insidansı %0.2-1.5 civarındadır (25).

2.6.5. Travma

ERCP sonrası AP gelişimi ERCP'nin sık görülen bir komplikasyonudur. Tüm pankreatit vakalarının yaklaşık %2'sine ERCP neden olmaktadır. Ancak diğer etiyolojilerle karşılaştırıldığında şiddeti genellikle yüksektir. ERCP sonrası AP nedenleri arasında endoskopistin deneyimi, verilen kontrast maddenin cinsi, volümü, enjeksiyon sayısı ve basıncı, altta yatan pankreas hastalıkları ve bakteriyel kontaminasyondur. Sfinkterotomi yapılırken oluşan travma ve termal injuride AP patogenezinde rol oynayabilir (5).

Pankreasın retroperitoneal lokalizasyonundan ötürü künt ya da penetran travmalara bağlı pankreatit gelişmesi nadirdir. Sıklıkla çocuk ve gençlerde rastlanmaktadır (26). Pankreasın yaralanması kanalda rüptüre ve rüptüre bağlı pankreatik asite sebep olabilir ve AP gelişebilir (27).

2.6.6. Genetik

Hereditör pankreatit tekrarlayan akut pankreatit atakları ile seyreden ve otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Bazı genlerdeki mutasyonlar ve polimorfizimler akut pankreatit ve kronik pankreatit ile ilişkili olabilmektedir. Hastaların hemen tümünde tekrarlayan ataklar sebebiyle ekzokrin ve endokrin yetersizlikle sonuçlanan kronik pankreatit gelişir. En az iki aile bireyinde pankreatit görülmesi ve karın ağrılarının çocukluk döneminde başlaması durumunda hereditör pankreatit açısından şüphe duymak gereklidir (28).

Hereditör pankreatitin bilinen üç genetik lokusu vardır. Mutasyonlar içerisinde en yaygın görüleni PRSS1 gen mutasyonudur. Otozomal dominant geçiş gösterir. Mutasyon 7q35 kromozomunun birinci genindedir (29). Otozomal resesif geçişli hereditör pankreatit ise CFTR mutasyonu ile ilişkilidir. Bir diğer hereditör pankreatit türü ise birçok genetik mutasyonun eşlik ettiği heterozigot SPINK 1 mutasyonudur (30).

2.6.7. Diğer Nedenler

Coxsackie B virüs, simotegalovirus, tüberküloz, ascaris, brusella, kabakulak, leptospira, histoplazmozis, kandida, enfeksiyonları AP'nin nadir gelişen enfeksiyon nedenlerindedir (31).

Otoimmün pankreatit AP'nin nadir görülen nedenlerindedir. Hastalığın erkek kadın görülme oranı 3:1 dir. Her iki cinste eşit sıklıkta görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur. Radyolojik olarak pankreatik kanalda düzensiz daralmalar, pankreasta ödematöz genişleme, obstrüktik sarılık ve hipergamaglobulinemi başlıca klinik bulgularıdır. Pankreasta kist formasyonu ve kalsifikasyon görülmemesi tipiktir. Serumda IgG4 ve IgG4 içeren immün kompleks seviyeleri artmıştır ve steroid tedavisine iyi yanıt verir. Ayırıcı tanıda eşlik eden Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklarında düşünülmesi gerekir. Ana pankreatik kanalın hasarlanmasıyla ekzokrin pankreatik bozukluk gelişebilir. Diyabetes mellitus gibi kronik pankreatit bulguları ve semptomları görülebilir (32).

İskemi seyrek olarak pankreatite yol açabilir. Genellikle hafif şiddette pankreatit gelişmekle birlikte bazı vakalarda fatal nekrotizan pankreatit görülebilir. Vaskülitler (SLE, PAN), emboliler, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok, aşırı dozda ergotamin kullanımı, hepatosellüler kanserin transarteriyel kemoembolizasyonu ve kardiyopulmoner bypass iskemik

pankreatitin görülebileceği durumlar arasında sayılabilir. Ayrıca obezitenin artması ile birlikte safra taşı sıklığının son yıllarda AP insidansını artırmıştır (33).

Bazı otoimmün hastalıklar (behçet hastalığı, sjögren sendromu, romatoid artrit), biliyer sistem veya pankreasta anatomik anomaliler de AP'ye neden olabilmektedir (34).

Akut pankreatit vakalarının %25–30'unda anamnez, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile net bir etyoloji tanımlanamaz, bu vakalar idiyopatik AP olarak kabul edilir. İdiyopatik AP ve tekrarlayan AP'li vakalarda muhtemelen altta yatan çoklu karmaşık genetik risk faktörleri bulunmaktadır (35).

2.7. Akut Pankreatit Patogenezi

Pankreatit patogenezinde birkaç faktör vardır. Birincisi geleneksel tripsine bağımlı teori (enzimlerin aktivasyonu pankreas hasarına neden olur), ikincisi inflamatuvar yol, üçüncüsü endoplazmik retikulum stresidir (tripsin aktivasyonundan bağımsız). Normal durumda sindirim enzimleri inaktif proenzimler (zimojen) halinde asiner hücrelerde üretilip salınırlar. Bu enzimlerin aktivasyonu enterokinaz aracılığıyla duodenumda başlar. Etiyolojiden bağımsız olarak pankreatit patofizyolojisi asiner hücrelerde yıkım ile başlar. Proteazlar, elastaz, tripsin ve lipaz gibi diğer enzimler salınarak dokularda hasar oluştururlar. Pankreasın sindirim enzimlerinin duodenum dışında aktive olmasını başlatan olay tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta asiner hücrelerinde fizyolojik olmayan kalsiyum kanalları oluşuktan sonra zimojenler veya intraasiner pankreatik proenzimler aktive olur. Pankreas içerisindeki enzimlerin aktive olması pankreasta inflamasyona ve pankreas hücrelerinin kendi kendini sindirmesine neden olur. Tripsinojenin aktive olmasını engelleyen veya tripsin aktivitesini azaltmak için gerekli olan hücre içi koruyucu mekanizmaların etkisiz kalması patofizyolojide rol oynar. Asiner hücrelerdeki tripsinojenin aktif olan tripsine dönüşmesiyle fosfolipaz A2, elastaz gibi enzimler kinin ve kompleman yollarını aktive eder. Sonrasında interlökin 8, interlökin1, interlökin 6 gibi lokal mediatörler ve tümör nekroz faktör α salınımı artar. Antiinflamatuvar mediatörler (interlökin 10) azalır. Ayrıca endotel hücreleri lökositlerin transendotelial geçişine izin verir. Oksijen miktarındaki azalma ve serbest radikallerin artması pankreasta yıkıma sebep olur. Olayı başlatan etkenlerden bağımsız olarak pankreastaki yıkımın şiddeti asiner hücrelerindeki yıkım miktarı, inflamatuvar ve endotelial hücrelerin aktivasyon derecelerine bağlıdır (36).

Asiner hücrede meydana gelen nekroz; abse ve pseudokist formasyonu gibi lokal komplikasyonlara sebep olabilir. Pankreastan ve pankreas dışındaki diğer organlardan salınan sitokinler akciğerler gibi uzak organlarda hasara yol açabilir. Pankreas ekzokrin fonksiyonlarının aşırı uyarılması sonrası enterokinaz ve pankreas sıvıları kaçışına bağlı olarak pankreatik kanalda tıkanıklık ve inflamasyon görülür (37).

2.8. Akut Pankreatit Kliniği

2.8.1. Akut Pankreatitte Klinik Özellikler

AP hastalarının birçoğunda epigastrium ve karının üst kısmından başlayıp sırtta ve bele vuran kuşak tarzı karın ağrısı tipiktir. Biliyer sebepli pankreatit vakalarında ağrı hızlı başlangıçlı ve lokalize iken, herediter veya alkolün sebep olduğu pankreatit vakalarında ağrı lokalize edilemeyen, sinsi ve yavaş başlangıçlıdır. Öne doğru eğilmek ağrıyı kısmen azaltır. AP'li hastaların %5-10'unda ağrı bulunmayabilir (38). Karın ağrısından sonra en sık görülen semptom bulantı ve kusmadır. AP'de bulantı ve kusmanın nedeni pankreas etrafındaki inflamasyonun mide arka duvarına doğru ilerlemesi, ağrının şiddetli olması ve paralitik ileusun sebep olduğu vagal etkilerdir (25).

Yüksek ateş genel olarak şiddetli seyreden AP'de görülür. İlk yedi günden sonra ortaya çıkan yüksek ateş genelde lokal veya sistemik komplikasyonlara bağlıdır (39). Şiddetli seyreden AP'de ARDS, plevral effüzyon veya pankreatitin sebep olduğu diyafragmatik inflamasyon oluşabilir. Bu hastalar kliniğe nefes darlığı şikayetiyle gelebilir (40).

2.8.2. Akut Pankreatitte Fizik Muayene

Fizik muayenede bulgular AP'nin şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Hafif vakalarda epigastriumda palpasyonla çok az miktarda ağrı hissedilebilirken, şiddetli olan vakalarda ise palpasyonla üst kadran veya epigastriumda belirgin olarak ağrı duyulabilir. AP'nin sebep olduğu ileus barsak seslerinin azalmasına ve abdominal distansiyona yol açabilir. Biliyer pankreatit ve pankreas başında ödemin sebep olduğu tıkanıklığa bağlı olarak hastalar kliniğe sarılık ile başvurabilir (5).

Şiddetli AP'de görülen sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna bağlı olarak hastalarda taşikardi, ateş, hipoksemi, hipotansiyon ve takipne görülebilir. Vakaların yalnızca %3'ünde gözlenen Grey Turner işareti ve Cullen belirtisi izlenebilir. Bu bulgular AP vakalarına sipesifik

olmamakla beraber şiddetli pankreatik nekrozda retroperitoneal hemorajinin göstergesidir. Vakaların çok az bir kısmında pannikülit ve subkutan yağ nekrozu görülür. Bu lezyonlar vücudun her yerinde ortaya çıkabilse de genelde ekstremitenin uç kısımlarında meydana gelen kırmızı nodüllerdir (5).

2.8.3. Akut Pankreatitte Laboratuvar Bulguları

AP'de pankreasın hem sindirim enzimlerinin salgılanmasında hemde sentezlenmesinde bozukluk vardır. Enzimlerin salgılanması durmuşken pankreas sentezleme görevine devam etmektedir. Bunun sonucu olarak sentezlenen sindirim enzimleri sistemik dolaşıma sızar. Serum amilazı pankreatitin başlamasıyla beraber 6-12 saat içerisinde artmaya başlar, yarılanma süresi 10 saattir ve hafif AP'de 3-5 gün içerisinde normal düzeylere iner. Üst sınırının 3 katından daha fazla artan amilaz değeri AP tanısı için %85-98 özgüllüğe ve %67-83 duyarlılığa sahiptir (41).

Alkolün sebep olduğu pankreatit vakalarında parankim amilaz üretmez ve bu durumda serumdaki amilaz değerinde tanı konulabilecek kadar yükseklik tespit edilemeyebilir. Hipertrigliserideminin sebep olduğu pankreatit vakalarında serum amilaz değeri normal bulunabilir (19). Amilazın yarı ömrünün kısa olması sebebiyle 24 saat içerisinde başvuran hastalarda AP tanısı atlanabilir. Ayrıca amilaz AP dışındaki diğer sebeplerden de yüksek tespit edilebilir. Bu durumlar; karaciğer yetmezliği, renal durumlar, apandisit, karın ve baş travması, tükürük bezinin hastalıkları, diyabetik ketoasidoz ve jinekolojik durumlardır (42).

Serum lipazı, AP başlangıcından 4-8 saat sonra artar, 24 saatte pik değerine ulaşır ve 2 hafta içerisinde normal değerlerine iner (43). Serum lipazı amilaza göre kıyaslandığında serumda daha uzun süre yüksek seyretmesi ve daha erken ortaya çıkması sebebiyle ilk 24 saat içerisinde başvuran AP hastalarının tanısı açısından amilaza göre daha değerlidir (44).

Serum lipazının AP tanısı için duyarlılığı %82-100 dür. Alkolün sebep olduğu pankreatitte amilaza göre duyarlılığı daha fazladır (41).

Spesifik laboratuvar bulguları dışında AP'li vakalarda hematokrit artışı, lökositoz, kan üre azotu (BUN) artışı, kreatinin artışı, hiperglisemi ve hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar oluşabilir (45). İlk 48 saatte ortaya çıkan kreatinin yüksekliği pankreatit nekroz açısından güçlü bir göstergedir (46). Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfat (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin biliyer kaynaklı AP ve ortak safra

kanallarının etkilendiği vakalarda yüksek seyredebilir (46). Ayrıca; granülosit ve makrofajların aktive olması inflamatuvar mediyatörler ve sitokinlerin salgılanmasına sebep olur. Bu sebeple hastalarda interlökin (IL)-6, IL-8, IL-10, c-reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktörü (TNF) düzeylerinde artış görülebilir. Erken dönemde (ilk 48 saat) yüksek CRP düzeyleri AP şiddetinin belirlenmesi açısından önemlidir (47).

2.8.4. Akut Pankreatitte Görüntüleme

AP tanısında radyolojik bulgular önemlidir. AP tanısı konulurken görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. Bu yöntemler; ayakta direk batın grafisi (ADBG), akciğer grafisi, batın ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve ERCP'dir (48).

AP tanısında düz grafilerin yeri sınırlıdır. Akciğer grafisinde plevral effüzyon, atelektazi, akciğerde infiltrasyon alanlarının varlığı, ARDS görülmesi ve bulguların ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkması şiddetli AP'i düşündürür (49). Birçok vakada ADBG normaldir. Şiddetli seyir gösteren AP olgularında proksimal kolonun, sigmoid kolona ya da splenik fleksura kadar distandü olması, bu seviyede hava sıvı seviyesi görülmesi gazın kesilmesi (cut-off belirtisi) ve inflamasyonun olduğu bölgede lokalize paralitik ileusa bağlı olarak ince bağırsakta hava sıvı seviyesi (sentinel loop belirtisi) görülebilir (25).

AP etyolojilerinde ilk sırada yer alan safra kesesindeki taşların gösterilmesinde USG'nin duyarlılığı %95 iken koledok taşlarını tespit etmedeki duyarlılığı ise % 50 civarındadır.

AP'nin ultrasonografi bulgularında pankreas hipoekoik görülebilmektedir. Ayrıca inflamasyona bağlı olarak pankreas boyutunun artması ve peripankreatit sıvı görülebilir. Ancak vakaların % 30'unda mide ve kolondaki gazlara bağlı olarak değerlendirme suboptimal olabilir. Yinede kolay uygulanabilirliği ve non-invaziv olması USG'yi AP tanısında ilk istenecek tetkik haline getirmiştir (25).

Gebelerde veya gebelik şüphesi olan hastalarda güvenilir olması USG'yi diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlı hale getirir (48).

Akut pankreatit hastalarında rutin olarak BT çekilmesine gerek yoktur. AP şiddetinin derecesi, lokal komplikasyonları belirleme, nekrotizan ve ödematöz pankreatitin tespiti, diğer batin patolojilerinin varlığı ve ekartasyonu amacıyla çekilebilir. Ultrason ile kıyaslandığında AP tanı ve takibinde daha hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Fakat çekimde kontrast maddenin kullanılması, ilk 48 saat içerisinde net olarak bulguların görüntülenememesi, biliyer sistemde kalsifik olmayan ve küçük taşları göstermedeki yetersizliği dezavantajıdır (50).

Prognozu tespit etmekte ise en yararlı görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme bulguların net olarak tespiti için semptom başlangıcından itibaren en az 72 saat sonra çekim yapılmalıdır (51).

MRG AP tanı ve komplikasyonların belirlenmesinde BT kadar etkilidir. MRG çekiminin uzun sürmesi ve hasta uyumsuzluğu sebebiyle ilk istenen görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmemelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, gebelerde ve kontrast maddeye karşı alerjisi olanlarda alternatif olabilir. Akut böbrek hasarı ve son dönem kronik böbrek yetmezlikli olgularda kontrast madde kullanılmadan nekroz tespit edilebilir (52).

MRCP BT ile kıyaslandığında koledok taşlarının gösterilmesinde daha hassastır. Ayrıca pankreasta oluşan sıvı koleksiyonlarını ve pankreas kanal darlıklarını gösterebilir. MRCP koledokolitiazisi %95 spesifite ve %90 sensitivite ile tespit edebilir (53).

AP'in prognozunu belirlemek ve tanısını koymak için ERCP yapılmasına gerek yoktur. ERCP safra taşları, periampuller bölgede oluşan kitleler, duktal darlıklar, pankreas divisium gibi birçok hastalığın tespit edilmesi ve tedavisi için başvurulmuş bir yöntemdir. ERCP işlemi sonrası AP meydana gelebilmektedir (54).

EUS pankreatit kanalı ve pankreas parankimini göstermede ultrasonografiye göre daha üstündür. Mikrolithiazis, safra taşları, periampuller lezyonları göstermek amacıyla kullanılabilir (55).

2.9. Ayırıcı Tanı

AP tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Karın ağrısına sebep olacak tüm hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda koledokolitiazis, hepatitler, renal kolik, abdominal organ perforasyonu, kolesistit, mezenter iskemi, ileus gibi hastalıklar araştırılmalıdır. AP

genellikle bu hastalıklardan pankreatit enzimlerin 3 kattan daha fazla artması ile ayrılır. Ayırıcı tanı yapılamadıysa görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (34).

2.10. Akut Pankreatit Komplikasyonları

AP vakalarının %80-85'ini ödematöz (intertisyel) pankreatit , %15-20'sini nekrotizan pankreatit oluşturur. Ödematöz pankreatitin prognozu iyidir. Ödematöz pankreatitte mortalite %3-5 arasında seyrederken nekrotizan pankreatitte mortalite %17'lere çıkmaktadır (56). Vakaların bir çoğunda klinik hafif seyrederek komplikasyon gelişmeden ve organ yetmezliği olmadan hastalar 3-5 gün arasında iyileşir. AP vakalarının %15-20'sinde sistemik ve lokal komplikasyonların oluşabildiği, orta veya şiddetli AP formları gelişebilir. Tekrar eden AP atakları kronik pankreatitin oluşmasına sebep olabilir (57).

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları psödokist, peripankreatik sıvı koleksiyonu, walled-off nekrozu (WON) ve akut nekrotik koleksiyondur. Pankreatik sıvı koleksiyonları ve nekrotik koleksiyonlar ilk 4 hafta içerisinde oluşurken pankreatik psödokist ve WON genellikle 4 haftadan sonra görülmektedir (58).

Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu (APSK); pankreas dokusunun etrafında birikim gösteren enzimden zengin çepersiz sıvı koleksiyonudur. Genellikle kendiliğinden gerileyen, nadiren enfekte olan ve ilk 4 hafta içinde meydana gelen oluşumlardır (58).

Psödokist; pankreas enzimlerinden zengin, duvarının fibröz doku ile çevrili olduğu sıvı birikimidir. Genellikle ilk 4 hafta içerisinde oluşur. Bulantı, karın ağrısı, kusma ve iştahsızlık en çok görülen semptomlarıdır. Bir çoğu kendiliğinden geriler, semptomatik seyreden ve gerilemeyen kistler drene edilmelidir (59).

Pankreatik nekroz; walled-off nekroz (WON) ve akut nekrotik koleksiyon (ANK) olmak üzere ikiye ayrılır. ANK ilk 4 hafta içinde izlenen, sıvı ile birlikte pankreatik ve peripankreatik nekrotik doku bulunduran, çeperi olmayan birikimlerdir. WON ise 4 haftadan sonra oluşan etrafında inflamatuvar duvar bulunan yapılardır (60).

Portosplenomezenterik venöz tromboz (PSMVT); Genel olarak nekroz varlığında gelişir. Nekrotizan pankreatit vakalarının %50'sinde gelişir. Doğrudan PSMVT'ye bağlı komplikasyonlar nadir görülür (61).

İnflamatuvar sitokinlerin salınması sonucu şok, kalp ve böbrek yetmezliği, ARDS ve SIRS gelişebilir. AP'nin sebep olduğu hipovolemi, ödem, bağırsak iskemisi ve mikrodolaşım hasarının sonucu olarak bakteriyel translokasyon gelişebilir. Bu durumda pankreatik veya peripankreatik nekroz enfekte olabilir. Sonuç olarak sepsise ve septik şoka yol açabilir (40). Ayrıca kolanjit, kolesistit, ileus, batın içi apse ve GİS kanamaları görülebilir. Vakaların %10 ile % 20'sinde çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda mortalite %40 civarındadır (62).

2.11. Akut Pankreatitte Sınıflandırma

Revize Atlanta sınıflandırması AP'yi tanı ve ciddiyet açısından sınıflandırmıştır. Bu sınıflama ile klinik olarak değerlendirmeyi iyileştirmek, verileri standarize etmek ve klinisyenler arasındaki iletişimi sağlamak amaçlanmıştır (60).

Revize Atlanta sınıflandırması AP'yi histopatolojik olarak ikiye ayırır (60).

1. Akut interstisyel (ödematöz) pankreatit; pankreas parankimi ve peripankreatik dokuların inflamasyonu ile seyreden, içerisinde nekrotik doku bulunmayan pankreatittir.
2. Akut nekrotizan pankreatit; pankreas ve/veya peripankreatik dokuların akut inflamasyonu ve nekrozu ile karakterize pankreatittir. Ödematöz pankreatite oranla daha fazla morbidite ve mortaliteye sahiptir.

Revize Atlanta Sınıflaması AP'yi ciddiyete göre hafif, orta ve şiddetli olarak üçe ayırır (60).

1. Hafif şiddetli AP; herhangi bir lokal veya sistemik komplikasyonların ve organ hasarının olmadığı pankreatittir.
2. Orta şiddetli AP; 48 saatten az süren geçici organ yetmezliği ve/ veya organ yetmezliğinin eşlik etmediği lokal veya sistemik komplikasyon varlığının eşlik ettiği pankreatittir.
3. Ciddi AP; 48 saatten uzun süren bir veya birden fazla kalıcı organ yetmezliğinin eşlik ettiği pankreatittir.

2.12. Akut Pankreatitte Ciddiyet Skorlamaları

Yaş: İleri yaş pankreatit için kötü prognoz göstergesidir (60).

Cinsiyet: Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde cinsiyetin anlamlı bir etkisi yoktur (56).

Obezite: Abdominal obezite ve vücut kitle indeksinin (VKİ) 30'un üzerinde olması şiddetli pankreatit açısından risk faktörüdür (63).

Alkol: Alkol kullanan AP olgularında entübasyon ihtiyacı ve pankreatit nekroz riski artar (60).

Organ yetmezliği: Erken dönemde gelişen ve kalıcı organ yetmezliğinin eşlik ettiği AP olgularında hastanede yatış süresi ve mortalite artmaktadır. Organ yetmezliğinin kalıcı olmadığı AP olgularında mortalite %1,4 iken kalıcı organ yetmezliğinin görüldüğü vakalarda mortalite %35 oranındadır (64). Hastaların semptom başlangıcından itibaren hastaneye başvuru arasındaki süre azaldıkça şiddetli hastalık gelişme olasılığı daha da artar (25).

2.12.1. Laboratuvar Belirteçleri

AP'de üçüncü boşluklara sıvı kaçması sonucu hematokrit (Hct) artar. Başvuru sırasında ve ilk 24 saat içerisinde düşük veya normal seyreden Hct değerleri daha hafif bir klinik seyir ile ilişkilidir (65).

48 saat içerisinde CRP değerinin 150 mg/L'nin üzerinde seyretmesi şiddetli AP ile ilişkilidir (66).

24 saat içerisindeki BUN artışının ve başvuru sırasındaki BUN yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (67).

Serum kreatinin 48 saat içerisinde artış göstermesi pankreas nekrozu gelişmesiyle ilişkilidir (67).

Akut pankreatitin ciddiyetini tespit etmek amacıyla; polimorfonükleer elastaz, idrar tripsinojen aktivasyon peptiti (TAP), trombosit aktive edici faktör (PAF), antitrombin III, fosfolipaz A2, serum tripsinojeni gibi birçok belirteç ve genetik polimorfizmlerin kullanılabileceği literatürde gösterilmiştir. Fakat fazla maliyetli olması ve ulaşılmasında zorluk çekilmesi sebebiyle bu belirteçler rutinde kullanılmamaktadır.

2.12.2. Skorlama Sistemleri

AP şiddetinin belirlenmesinde birçok farklı skorlama sistemi oluşturulmuştur. Skorlama sistemlerinin birbirinden farklı parametreleri değerlendirdiği ve hasta kaynaklı değişkenlerin olması sebebiyle skorlamalar şiddet belirlemede kesin olarak sonuç vermemektedir. Şiddetli AP olgularında hastalığın erken tanınması, gerekli olan tedavi ve müdahalelerin erken yapılması mortalite, morbidite ve hastaneye yatışı büyük ölçüde azaltmaktadır. Bu sebeple skorlama sistemleri klinikte önemli bir yere sahiptir (68).

2.12.2.1. Ranson Kriterleri

Akut pankreatit vakalarında şiddetin belirlenmesi amacıyla oluşturulan, biyokimyasal, hematolojik ve klinik parametrelerin yer aldığı tanı konulduğunda ve tanının 48. Saatinde parametrelerin değerlendirilmesiyle kullanılan, her bir parametrenin 1 puan olarak değerlendirildiği skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi 11 parametreden oluşmaktadır. Bu skorlama sisteminin özgüllüğü %85-92, duyarlılığı ise %61-100 arasında değişkenlik gösterir. Puanlamada 3'den az alan vakalar hafif pankreatit olarak değerlendirilir. Hafif pankreatit vakalarının ciddi komplikasyon gelişebilme oranı %3-7, mortal seyretme oranı ise %1-2'dir. Puanlamada 3 veya daha yüksek skorlu hastalar şiddetli pankreatit olarak değerlendirilir. Bu hastalardaki morbidite ve mortalite yüzdesi %62'ye varan oranda yüksek tespit edilmiştir (69).

110 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde Ranson kriterlerinin AP ciddiyetinin belirlenmesinde kötü bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (70). Ranson kriterleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Ranson kriterleri

İlk Başvuru anında	Başvurunun 48. Saatinde
<ul style="list-style-type: none">• Lökosit sayısı >16.000 /mm³• Yaş >55• LDH >350 IU/L• Glukoz >200 mg/dl• AST >250 U/L	<ul style="list-style-type: none">• PaO₂ <60 mmHg• Ca < 8 mg/dl• Htc'in %10'dan düşük olması• BUN > 5 mg/dl• Baz açığı > 4 mEq/L• Sıvı sekestrasyonu > 6L

2.12.2.2. Glasgow (Imrie) Skoru

Ranson skorlama sistemi içerisinde yer alan 8 parametre kullanılarak Glasgow (Imrie) Skoru geliştirilmiştir. Ransondan farklı olarak sadece 48. saatteki veriler dikkate alınmıştır. 3 ve üzerinde sayı alan vakaların prognozu kötü seyirlidir. AP'in şiddetinin belirlenmesinde %55 ile %85 sensitiviteye sahiptir. Prognozu belirlemede ranson skorlamasına oranla daha iyidir (71).

Imrie skorlama sisteminin parametreleri aşağıda gösterilmiştir.

- 1- Yaş>55
- 2- PaO₂<60 mmHg
- 3- WBC> 15.000/ mm³
- 4- LDH> 600 IU/l
- 5- BUN> 45 mg/dl
- 6- Düzeltilmemiş kalsiyum değeri <8 mg/dl
- 7-Albumin <3.2 g/dl
- 8- Glukoz> 180 mg/dl

2.12.2.3. BISAP (Bedside index of severity in acute pancreatitis) Skoru

Akut pankreatit prognozunu belirlemek amacıyla kullanılan diğer skorlama sistemlerinin zorluğu ve karışıklığı sebebiyle daha kolay ve pratik olan BISAP kriterleri geliştirilmiştir. Her bir parametre 1 puan olarak belirlenmiş ve hastaneye başvuran olguların ilk 24 saat içerisindeki bulguları dikkate alınmıştır. 3 ve üzeri puan olan vakaların mortalite açısından spesifitesi %91, duyarlılığı ise %56'dır (72).

Vakaların hastaneye başvurmalarını takiben ilk 24 saatteki, yaş>60, kan üre azotu (BUN)>25mg/dl, plevral effüzyon varlığı, bozulmuş mental durum ve SIRS varlığı değerlendirilmiştir. Her bir parametre 1 puan olacak şekilde düzenlenmiştir (71). BISAP skorlamasına göre 2 ve altı puan alan vakaların mortalitesi % 2'den az iken; 3 -5 puan alan AP hastalarının mortalitesi % 15'lere dayanmaktadır (73).

BISAP skoru kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

- BUN > 25 mg/dl
- Mental durumun bozulması (Glasgow koma skoru <15)

- SIRS
- Yaş >60 yıl
- Plevral sıvı

2.12.2.4. SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) Kriterleri

SIRS AP'e spesifik olmayan, birçok farklı hastalıkta da yaygın olarak kullanılan bir skorlamadır. 2 ve daha fazla parametrenin varlığı SIRS olarak değerlendirilir. Başvuru anında kriterlerin sağlanıp SIRS tanısı konan vakalarda mortalite %20 iken kriterleri karşılamayan vakalarda mortalite %0 dır. Başlangıçta SIRS kriterlerini karşılayıp daha sonraki takiplerinde kriterleri gerileyen vakalarda mortalite oranı % 8'dir (74).

SIRS kriterleri aşağıda gösterilmiştir.

1. Nabız > 90/dakika
2. Ateş (< 36 °C veya > 38 °C)
3. Lökosit sayısı $\geq 12,000/mL$ veya $\leq 4,000/mL$ veya >10% immatür nötrofillerin varlığı
4. Solunum sayısı >20/dakika

2.12.2.5. APACHE (Acute physiology and chronic health evaluation) II Skorlaması

Yoğun bakım hastalarının mortalitesini belirlemek amacıyla kullanılan APACHE II skoru AP'de bu amaçla kullanılmıştır. Bu skorda 12 fizyolojik parametre, kronik sağlık durumu ve yaş ile ilgili değişkenler içermektedir. Fizyolojik değişkenler; nabız, solunum sayısı, pH, sodyum(Na), potasyum (K), lökosit, ateş, ortalama arter basıncı, Hct, pO₂, kreatinin (Kre) ve glasgow koma skalası (GKS)'dir. APACHE II skorlamasının AP şiddetinin belirlenmesinde orta düzeyde pozitif prediktif değeri ve iyi bir negatif prediktif değeri vardır. Puanlamada 8'in altında olan vakalarda mortalite %4 civarında iken 8 ve üzerinde puan alan vakalarda mortalite %11 ile %18 arasında değişmektedir (68).

Bu skorlama sisteminin dezavantajları ise; karmaşık ve birçok parametre içermesi, kullanımının zor olması ve nekrotizan ile ödematöz pankreatit ayırımını yapamamasıdır (68). APACHE II Parametreleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: APACHE II Parametreleri ve Puan Dağılımı

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/meکانik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

2.12.2.6. Harmless Akut Pankreatit Skoru

Başvuru anından itibaren ilk yarım saatte bakılan 3 parametreye göre hastalığın şiddeti hakkında öngürüde bulunan bir skora sistemidir. Bu parametreler; reboundun değerlendirilmesi, normal Hct değerlerinin varlığı ve kreatinin değerinin 2 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. Bu parametrelerden puan alamayan hastalarda AP in hafif seyredeceği öngörülmüştür. Kullanılan parametrelerin azlığı ve ciddiyeti belirleme öngörüsünün yüksek olması avantajlarından (75).

2.12.2.7. BT Şiddet İndeksi

Balthazar ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu skora; inflamasyon, sıvı birikiminin varlığı ve nekroz derecesine dayandırılarak oluşturulmuştur. 6 ve üzerinde puan alan vakalar ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Nekroz varlığının mortalite ve morbidite ile güçlü bir ilişkisinin olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (76). BT şiddet indeksi tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: BT Şiddet İndeksi

BT Derecesi	Puan
A: Normal pankreas	0
B: Fokal veya diffüz pankreatik genişleme	1
C: Pankreatik ve peripankreatik hafif inflamasyon	2
D: Tek bir alanda sıvı birikimi	3
E: İki veya daha fazla alanda sıvı veya gaz birikimi	4
Nekroz Derecesi	
Nekroz yok	0
Pankreasın %33'ünde az nekroz varlığı	2
Pankreasın %33-%50'sinde nekroz varlığı	4
Pankreasın %50'sinden fazla nekroz varlığı	6

2.13. Tedavi ve Takip

Özellikle ilk defa AP geçiren hastalar hospitalize edilmelidir. AP' ye sebep olan nedenlerin belirlenmesi ve komplikasyonların tedavisi önemlidir. Multidisipliner yaklaşım tedavide önemlidir (50).

2.13.1. Medikal Tedavi

AP tedavisinin yönetiminde; ağrının yönetimi, sıvı replasmanı ve destekleyici tedaviden oluşmaktadır (50).

AP'de iv hidrasyon sağlanmalıdır. Kardiyovasküler ve renal hastalıklarda dikkatli sıvı replasmanı yapılmalıdır. Verilen sıvı miktarı 5-10 mL/kg saat hızında olmalıdır. Seçilecek sıvı salin veya laktatlı ringer olmalıdır (50).

Hipotansif ve taşikardik seyreden vakalarda hızlı bir sıvı replasmanı yapılmalıdır. Bu vakalarda ilk 30 dakikada 20 mL/kg hızında ardından 3 mL/kg/saat hızda sıvı tedavisine devam edilmelidir. Yeterli sıvının replase edildiğinin göstergeleri; idrar çıkışının 0,5-1 cc/kg/saat olması, yaşamsal belirtilerde düzelme, BUN ve hemotokrit değerlerinde azalma ile belirlenir. Yaşamsal belirtilerde düzelmeler ortalama arteriyel basıncın 65-85 mmHg arasında olması ve kalp hızının 120'nin altında olması ile değerlendirilir (50).

Pankreatit vakalarında kontrolsüz olan ağrı hemodinamik bozulmalara sebep olabilir. Bu sebeple ağrı kontrolü önemlidir. Bu hastalarda karın ağrısı şiddetli olabilir ve analjezikler ile ağrı kontrolü yapılmalıdır. Sıvıların 3. boşluğa kaçışı hipovolemiye sebep olur. Hipovolemi laktik asidoz ve iskemik ağrıya sebep olabileceğinden ağrı kontrolünde en önemli tedavi yeterli sıvı replasmanıdır (50).

Ağrının kontrolünde opioidler kullanılabilir. Fentanil veya hidromorfon kullanılabilir. Fentanil kullanımı renal yetmezlikli hastalarda daha güvenli olduğundan daha sık kullanılmaktadır. Opioidler solunum depresyonu yapabileceğinden hastalar yakın takip edilmelidir (77). Morfinin oddi sfinktrinde kasılma artışına sebep olduğundan morfin yerine miperidin kullanılmaktadır. Fakat morfinin kolesistiti veya AP'i şiddetlendirdiğine dair bir kanıt yoktur (50).

Morfin ve miperidinin oddi sfinkreri üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. AP geçiren hastalarda bu iki ilacı karşılaştıran çalışmada yapılmamıştır. Morfinin nöbet geliştirme riskinin daha az olması ve uzun süre ağrı kesici etkisinin miperidinden daha fazla olması morfinin miperidinden önemli hale getirebilir. AP'de morfin kullanımının kontrendike olduğu hiçbir kanıt veya çalışma yoktur (78).

Akut pankreatitte klinik düzeldiğinde oral beslenmeye geçilmelidir. Hafif AP vakalarında hastalar oral beslenmeyi tolere edebilirken, orta ve şiddetli vakalarda oral beslenme tolere edilemeyebilir. Oral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda 5. günden itibaren nazojejunal veya nazogastrik yoldan hastalar beslenmelidir. Eğer hastalar bu yöntemleri de tolere edemezlerse 2. basamak olarak parenteral beslenmeye geçilmelidir (50). AP hastalarında erken beslenmenin yatış süresini ve komplikasyon gelişimini azalttığı belirtilmiştir (79).

AP hastalarında şiddetten ve AP tipinden bağımsız olarak profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez (80).

Vakaların 5'te birinde pankreatit dışı enfeksiyon gelişebilir (idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni vb.) ve mortalite artışına sebep olabilir. Bu durumda kültür alınmalı ve antibiyotik başlanmalıdır. Kültürün negatif olduğu ve enfeksiyon odağının tespit edilemediği durumda kullanılan antibiyotik kesilmelidir (81).

AP hastaları tanı anından itibaren 24-48 saat yakından izlenmelidir. Organ yetmezliğinin eşlik ettiği hastalar monitörize edilmelidir. Saturasyonları yakın gözleme alınmalı ve %95'in

üzerinde olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. %90'ın altında olan saturasyon pleural efüzyon, ARDS ve atelektazi ile ilişkili olabilir. Hipokseminin eşlik ettiği hastalar mekanik ventilatör ihtiyacı sebebiyle yoğun bakımda izlenmelidir (82).

2.13.2. Endoskopik Tedavi

AP tedavisinde inflamatuvar sıvı birikimleri perkütan teknikler ve cerrahi olarak tedavi edilebilir. Son dönemlerde sıvı birikimlerini karakterize etmek ve tedavisini sağlamak amacıyla endoskopik girişimlerin (kistoduodenostomi, kistogastrostomi) kullanımı daha çok artmıştır. Distal koledok taşının olduğu ve tıkanma sarılığının eşlik ettiği vakalarda septik durum gelişmişse acil olarak ERCP yapılmalıdır (83).

2.13.3. Cerrahi Tedavi

AP'de cerrahi tedavi; pankreatitin acil komplikasyonları (abdominal kompartman sendromu, akut hemoraji vb.), pankreatik nekrozu temizlemek ve geç dönem komplikasyonlarını (psödokist vb.) tedavi etmek amacıyla kullanılır. Hastaların pankreatit atak geçirmesini önlemek amacıyla kolesistektomi yapılabilir (84). Ağır pankreatit vakalarında nekrotik dokular cerrahi ile debride edilebilir. Pankreas kanal rütpürü geliştiğinde erken stentleme ve ERCP yapılmalıdır. Apse ve enfekte nekroz varlığında endoskopik drenaj, perkütan drenaj ve nekrozektomi gibi yöntemler kullanılabilir. Ağır AP vakalarında gerektiği halde açık cerrahi yapılabilir (84).

2.14. Gebelikte Akut Pankreatit

Gebelerde akut pankreatit sıklığı 1/1000 ile 1/5000 arasında değişmektedir. Erken tanınması, önleme ve uygun tedavilerin gelişmesi sebebiyle AP'ye bağlı gebe hastaların ölüm oranları %37'den %3,3'e, fetal mortalite oranı ise %60'lardan %11,6-18,7'e düşmüştür (85).

Gebelerde pankreatit en sık 3. trimesterde görülür, postpartum dönemde de görülebilir. Gebelerde AP'in en sık sebebi safra kanalı taşlarıdır. Diğer sebepler ise; hipertrigliseridemi, ilaçlar (tetrasiklin, azotioprin, furosemid, tiazid diüretikleri, steroidler, östrojen preparatları vb), idiopatik pankreatit, hiperparatiroidizm, enfeksiyöz ajanlar, yaralanmalar ve alkoldür. Alkolün sebep olduğu pankreatit vakaları çok nadir görülmektedir (86).

Safra taşı olan hastalarda AP'de dahil safra taşına bağlı komplikasyon gelişmesi gebelikte normal popülasyondakinden daha fazla oranda görülür. Bu sebeple gebelik öncesi safra kesesi taşı olan kadınlar gebelik döneminde akut pankreatit riski sebebiyle takibe alınmalıdır (87).

AP'nin diğer bir sebebide hipertrigliseridemidir. Gebelerde fizyolojik olarak hipertrigliserid artar. Özellikle 3. trimesterde 2-4 katlık bir artış gösterir, ancak genelde 300 mg/dL'yi aşmaz. AP riski trigliserid 500 mg/dL'nin üzerinde artar. Ancak en sık AP trigliserid 1000 mg/dL'nin üzerinde iken gelişir. AP riski gebelik ilerledikçe artar; ilk trimesterde bu oran %19 iken 2.trimesterde %26 ve 3.trimesterde ise %53 tür (88). Kadınlarda hiperlipidemiye ait aile öyküsü mevcut ise, gebeliğin erken döneminde lipit paneli bakılmalıdır. Bakılan lipit panelinde hiperlipidemi tespit edilmesi durumunda hastalar AP profilaksisi açısından tedavi edilmelidir. Tedavide ilk aşamada %20'den az yağ içerikli diyet tedavisi verilir ve tedaviye omega-3 eklenebilir. Statinler gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Çünkü fetüs üzerinde teratojenik etkiye sahiptir. Fibrat, niacin ve kolestiramin gibi ilaçların fetüs üzerine etkisinin tam olarak bilinmemesi ve güvenilir çalışmalarının olmaması sebebiyle gebe hastalara verilmemelidir (89).

Gebelik öncesi hipertrigliseridemisi olan kadınlarda, yaşam şekli değişikliği (yağdan az diyet, fiziksel aktivite, omega-3 kullanımı ve alkol kullanımının azaltılması), diğer olumsuz durumların kontrolünü sağlamak (diyabet), kilo alımının azaltılması ve AP'e sebep olabilecek ilaçlardan kaçınmak önerilir (90).

Görüntüleme yöntemi olarak abdomen ultrasonografi (USG) kullanılabilir. USG ile AP'nin olası komplikasyonları belirlenebilir; biliyer etyoloji, inflamatuvar infiltrasyonlar ve pankreatik parankim nekrozu tespit edilebilir. Anne ve fetüs açısından güvenli bir görüntüleme yöntemidir, ancak hamileliğin geç dönemi, bağırsak gazı varlığı veya obezite durumlarında sınırlı duyarlılığa sahiptir (91).

Safra kesesi taşlarının varlığında, endoskopik ultrasonografi (EUS) 'tan yararlanılabilir. Özellikle safra çamuru ve mikrolitiazsin tespitinde hassastır. Çalışmalarda EUS'un gebelik döneminde kullanımı güvenli ve etkilidir. EUS'un non-invaziv olması ve radyasyon içermemesi sebebiyle gebelerde kullanımı endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)'ye göre üstünlük gösterir (87).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ın koledokolitiazisi tespit etmedeki doğruluğu %90'dan fazladır. Yüksek özgüllük ve duyarlılık ile karakterizedir. Bu sebeplerden dolayı gebelik döneminde MRG kullanılmasının önemi artmıştır (91).

Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) radyasyonun ve kontrast maddenin fetüs üzerindeki teratojenik etkisi sebebiyle gebelerde kullanımı sınırlıdır. Bu sebeple gebelik boyunca BT'den kaçınılmalıdır (87).

Hem annenin hemde fetüsün sağlığı açısından AP de multidisipliner olarak hastalara yaklaşılmalıdır. Bu vakalarda hastalığın yönetimi AP'in şiddetine ve gebeliğin evresine bağlı olarak değişmektedir. Gebelerde AP tedavisinde ilk tercih medikaldir, hastaların % 90'ı medikal tedaviye yanıt verir. İlk trimesterde tedavi; yeterli hidrasyonun sağlanması, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, ağrı kontrolün yapılmasını içerir (92).

Medikal tedaviye yanıtız vakalarda, apse formasyonunda, safra kanalı hastalıklarında, kontrol edilemeyen kanamalarda ve hızlı büyüyen psödokist varlığında cerrahi müdahale gerekliliği vardır. Gebelik döneminde cerrahi müdahalelerin bazı zorlukları vardır. Bu zorluklardan ilki genel anestezinin fetüs üzerindeki kısa veya uzun etkisinin tam olarak bilinmemesidir. Genel anestezi sırasında kullanılan ilaçların plasentaya geçme özellikleri vardır (93).

Bir diğer zorluk ise, gebelerde fizyolojik ve anatomik değişikliklerin varlığıdır. Kolesistektomin nasıl yapılacağı önemlidir. Laparoskopik girişim açık cerrahiye kıyasla daha üstündür. Laparoskopik yapılan kolesistektomide ameliyat süresinin kısalığı, hastanede kalış süresinin azalması, normal işleyişe dönüşün hızlanması, postoperatif komplikasyonların daha az görülmesi sebebiyle daha avantajlıdır. Gebeliğin 2. trimesterinin laparoskopik kolesistektomi yapılması açısından en uygun zaman olduğu önerilmektedir (94).

Gebelerde AP prematürite, erken doğum ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Şiddetli SIRS'ın eşlik ettiği vakalarda, plasentada işlev bozukluğu yapabilir ve bu durum fetal ölümle sonuçlanabilir (95). Ayrıca anestezi, radyasyon ve tedavi amacıyla ilaç kullanımı, fetüs üzerine zararlı etkileri olabilir. Ancak hala bu riskin kesin tahminini sağlayan güvenilir bir çalışma yoktur. Gebelik döneminde hiperlipidemi tanısı olan annelerden doğan bebeklerde lipid0 metabolizması bozulmuştur ve bu bebekler ateroskleroza daha yatkındır (96).

Gebelerde ERCP yapılmasının endikasyonu kolanjit, sarılık ve biliyer pankreatit ile meydana gelen semptomatik koledokolitiazistir. Genel olarak gebelikte güvenlidir. Fakat radyasyonun fetüs üzerindeki olumsuz etkilerini en aza indirmek için sıkı önlemler alınmalıdır. ERCP'nin en uygun zamanı 2.trimesterdir. Membran rüptürü, plasentanın erken ayrılması, kontrolsüz eklampsi ve doğum zamanına yakın zamanda yapılmamalıdır. Floroskopi sırasında radyasyon verilirken fetüs üzerindeki zararlı etkileri azaltmak amacıyla kontrast maddenin kısa süreli ve düşük dozda verilmesi önemlidir (97).

ERCP yapılırken kullanılan kontrast madde fetüste teratojenik etkileri olurken, bebek açısından ileriki dönemde malignite riski, intrauterin gelişme geriliği, preterm eylem, fetal malformasyonlar, düşük ve fetal ölüm riskini artırmaktadır (98).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Harran Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Etik Kurul onayı ile prospektif olarak yapıldı.

Ocak 2019- Eylül 2022 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde gebelik döneminde AP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri prospektif olarak toplandı. Hastalara AP tanısı; karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz testlerinin normalin üç katının üzerinde olması, ultrason veya manyetik rezonans görüntülemelerinde karakterize pankreatit bulguları olmak üzere üç kriter değerlendirildi ve üç kriterden iki tanesi pozitif olan hastalara akut pankreatit tanısı konuldu. Modifiye Atlanta kriterlerine göre AP hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı.

3.1. İstatiksel Yöntem

Çalışma verileri değerlendirilirken ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleri gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanıldı.

4. BULGULAR

Median yaşı 28 (19-45 yıl) olan toplamda 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların median VKİ: 28.5 kg/m² (20-39.1) idi. AP geçirdikleri median gebelik haftası 28 (bir hasta 1.trimester, yedi hasta 2. trimester, on iki hasta 3. trimester, en düşük 8. hafta, en yüksek 39. hafta) idi. 5 (%25) hastanın gebe kalmadan önce de AP öyküsü mevcuttu. 8 hasta ilk gebeliklerinde AP atağı geçirdi. Hastaların 15'inde (%75) neden biliyer pankreatit, 3 (%15) hastada hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit, 1 (%5) hastada akrep sokmasına bağlı pankreatit, 1 (%5) hastada ERCP sonrası pankreatit mevcuttu. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo-1'de sıralanmıştır. Doğumu gerçekleştirilen hastaların 9'una (%50) normal doğum, 9'una (%50) sezaryen doğum yapıldı. Bu yazının yazıldığı zaman 2 hasta halen gebeydi. Doğumdan sonra hastaların 9'una kolesistektomi operasyonu yapıldı. Fetusların 14'ünün (%70) cinsiyeti erkek, 6'sının (%30) ise kız idi. Median doğum ağırlıkları 2975 gr (2250-3800 gr), median APGAR skoru 9 idi. Fetusların 16'sında doğumda anomali yok idi, bir yenidoğan omfalit nedeniyle yoğun bakımda takip edildi. Hastaların 18'i (%90) hafif, 1 hasta (%5) orta, ve 1 hasta ağır AP idi. Hipertrigliseridemiye bağlı ağır AP geçiren 1 hasta (%5) gebeliğin 35. haftasında abortus sonrası exitus oldu. Hastalarımızın kan değerleri ortalaması ve min max değerleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Hastalarımızın kan değerleri sonuçları

	KAN DEĞERİ	En düşük-En yüksek değer
Glukoz	103 mg/dl	77 -188
Üre	12 mg/dl	5-56
ALT	45 IU/L	8-207
GGT	50 IU/L	6-170
ALP	120 IU/L	46-269
Total bilirubin	0.9 mg/dl	0.4-5.28
Direk bilirubin	0.7 mg/dl	0.10-3.25
Kalsiyum	8.4 mg/dl	7.0-9.8
Amilaz	798 U/L	113-3451
Lipaz	523 U/L	31-3018
CRP	1.5 mg/dl	0.02-29.7
GFR	128ml/dak/1	20-148
Lökosit	11.7	7.2-19.8
Hematokrit	%37.3	28.9-44.64
Hemoglobin	12.2 g/dl	8.03-15.1
Trombosit	264000	81000-386000
INR	1.0	0.9-1.28
Vitamin B12	188 pg/mL	104-338
Folik Asit	7.7 ng/mL	4.8-23
Ferritin	23	5-169
Vitamin D	9	4.7-26
Glukoz (74-106 mg/dl), Üre (19-50), ALT(>40 IU/L), GGT(<38 U/L),ALP(46-116 U/L), Total Biluribin(0.3-1.2 mg/dl), Direk Biluribin(0-0.3 mg/dl), Kalsiyum(8.7-10.4 mg/dl), Amilaz(30-118 U/L), Lipaz(12-53 U/L), CRP(0-0.5 mg/dl), GFR(), Lökosit(3.7-10.1 10e3/uL), Hematokrit(35-53.7 10e3/uL), Hemoglobin(12-18.1 g/dl), Trombosit(142000-424000 10e3/uL), INR(0.8-1.2), Vitamin B12(211-911 pg/ml), Folik Asit(>5.38), Ferritin(), Vitamin D()		

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 20 gebe AP olgusu dahil edildi. Hastaların 18'i (%90) hafif, 1(%5) hasta orta ve 1(%5) hasta ağır AP'idi. Hastaların AP geçirdikleri median gebelik haftası 28(bir hasta 1.trimester, yedi hasta 2. trimester, on iki hasta 3. trimester, en düşük 8. hafta, en yüksek 39. hafta) idi. AP tanısı ağırlıklı olarak ikinci ve üçüncü trimesterde konulmuştur, bu da gebelik ilerledikçe AP sıklığının arttığı bulgusuyla tutarlıdır (99). 5 (%25) hastanın gebe kalmadan önce de AP öyküsü mevcuttu. 8 hasta ilk gebeliklerinde AP atağı geçirdi.Hastaların genel olarak gidişatı iyiydi. Sadece hipertrigliseridemiye bağlı ağır AP geçiren 1 hasta gebeliğin 35. haftasında abortus sonrası exitus oldu.Bu durum hipertrigliserideminin neden olduğu AP'nin kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir ve yayınlanmış literatür tarafından desteklenmektedir (100). Onun dışındaki gebeliklerde fetüs üzerinde olumsuz bir durum saptanmadı. Bu durum, anne ve fetüs ölümleri üzerine yapılan önceki çalışmalarla uyumludur (101). Bir çalışma, anne ve bebek ölümlerinin sayısındaki azalmayı AP'nin erken teşhisine ve anne ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelere bağlamaktadır (102). Hastalara genel olarak konservatif tedavi uygulandı. Tedavide NSAİ'ler kullanıldı. Sadece 1 hastada antibiyotik tedavisi başlandı.

Hastanemizin 3.basamak bir merkez olması sebebiyle çalışmanın yapıldığı Şanlıurfa şehrinde tüm gebe pankreatit vakaları hastanemizde takip edilmektedir. 1991-2014 yılları arasında Çin'de Qiuxiang Xu ve arkadaşlarının gebe pankreatit ile ilgili yapmış olduğu çalışmada gebe pankreatit sıklığını 10 bin de 3 olarak hesaplamışlardır (103). Yapmış olduğumuz çalışmada Şanlıurfa ili özelinde 2019 yılı için gebe pankreatit sıklığını on binde 0,81, 2020 sıklığını on binde 0,83 ve 2021 yılı için sıklığını on binde 0,64 olarak hesapladık. Hastanemizin 3.basamak bir hastane olması, hasta kaçışlarının olmaması sebebiyle gebe akut pankreatit sıklığı için literatür açısından çalışmamız önemli ve anlamlıdır.

Gebelikte akut pankreatit hem anne hem fetüs için ciddi bir morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir bu sebeple erken tanısı ve tedavisi önemli bir hastalıktır.

Akut pankreatit etyolojisi, sınıflaması, mortalite oranları ve skrolama sistemi ile ilgili çok sayıda prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmaların olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmalardan çıkan epidemiyolojik sonuçlar; hastaların ırk, yaş, cinsiyet, hastanelerin yeterliliği, çalışmaların yapıldığı bölgenin sosyokültürel yapısı ve klinisyenlerin tecrübeleri gibi faktörlere göre farklılıklar gösterebilmektedir (104).

AP etyolojisinde yaş ile ilgili literatürde farklı bilgiler bulunabilmektedir. Hughes ve arkadaşlarının hamilelerde AP üzerine yapmış oldukları bir çalışmada olguların ortalama başlangıç yaşını 28.5 olarak tespit etmişler. Aynı çalışmada gebelerde AP vakalarının en çok üçüncü trimesterde görüldüğünü tespit etmişler (98). Bizim çalışmamızda da olgularımızın çoğu (% 60'ı) 3. trimesterde tanı almış. Olgularımızın yaş ortalaması 28 idi. Bu yönüyle literatüre benzer sonuçlar çıktığı söylenebilir.

AP'nin etyolojisinin belirlendiği çalışmalara bakıldığında en sık nedeni biliyer kaynaklı pankreatit oluştururken 2. sıklıktaki nedeni ise alkol oluşturmaktadır. Biliyerin sebep olmadığı AP vakalarında ise sıklık dağılımı bölgesel ve çevresel etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Zilio ve arkadaşları tarafından 2006-2017 yılları arasında yapılan 36 ülkeyi barındıran geniş kapsamlı çalışmada en sık sebebin biliyer olduğu, 2. sıklıktaki etyolojinin ise alkol veya idiyopatik olduğu gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda akut pankreatitin etyolojik nedenleri incelendiğinde sırasıyla 15 hastada biliyer pankreatit, 3 hastada hipertrigliseridemi kaynaklı pankreatit, 1 hastada akrep sokması sonrası pankreatit, 1 hastada ERCP sonrası pankreatit olduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızda biliyer kaynaklı pankreatitin en sık olduğu ayrıca olguların çoğunluğunu oluşturduğunu tespit ettik. Bu yönüyle Zilio ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik tespit ettik. Literatürde gebe AP vakalarının etyolojileri arasında farklılıklar vardır bu durumu 3 sebebe bağladık. İlk olarak alkol kullanımının bölgesel ve sosyokültürel olarak değişiklik göstermesi 2.si lipitleri metabolize etme yeteneği ve lipit metabolizmasını kontrol eden genlerin etnik kökene göre farklılık göstermesi. Üçüncüsü, safra taşı insidansının etnik kökene göre değişiklik göstermesi. Örneğin, Amerika'daki yerli popülasyonlarda safra taşı insidansı yüksekken, Afrikalılar ve Asyalılar arasında bildirilen insidans daha düşüktür (105).

Kaynaklar incelendiğinde literatürde AP'e sebep olan nedenlerin en sık 2.sebebi alkoldür. Bizim çalışmamızda ise alkolün sebep olduğu AP saptanmadı. Bunun nedeninin bölgesel ve sosyokültürel olarak bu bölgede alkol kullanımının az olması ve gebe kadınlarda alkol tüketiminin çok sınırlı olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Serum trigliserid düzeyi 1000 mg/dl in üzerinde seyreden vakalarda AP riski artmaktadır. Hipertrigliseride bağlı AP olguları tüm vakaların %1 ile %14'ünü oluşturmaktadır (21). Çalışmamızda akut pankreatitin ikinci en sık nedeninin %15 ile hipertrigliseridemi kaynaklı olduğunu saptadık.

ERCP kullanımını son yıllarda artmaktadır. ERCP sonrası AP vaka sıklığı literatürde geniş aralıkta belirtilmiştir. Bunun sebepleri arasında; çalışma yapılan merkezlerdeki hasta sayısının değişken olması ve endoskopistin deneyiminin pankreatit gelişmesinde önemli bir etken olmasıdır. Nesvaderani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ERCP sonrası AP oranının %3.9 olduğu belirtilmiştir (106). Bizim çalışmamızda ERCP sonrası pankreatit oranını %5 olarak saptadık literatürden daha fazla oranda saptamamızın sebebinde hastanemizin 3. basamak bir hastane olması, gebe pankreatit vakalarının merkezimizde daha sıklıkla takip edilmesi ve ERCP'nin bizim merkezde sıklıkla yapılmış olmasına bağladık.

AP tanısı sonrası ilk 48 saat içerisinde hastalığın şiddeti belirlenmelidir. Literatür verileri incelendiğinde pankreatit vakalarının yaklaşık %15-25'nin orta ve şiddetli pankreatit oluşturur (107). Prognoz belirlenirken en sık ve en çok bilinen Atlanta kriterleri kullanılmaktadır. Biz de hastalarımızda AP şiddetini belirlemek amacıyla Atlanta kriterlerinden faydalandık. Çalışmaya dahil olan hastalarımızın başvuru esnasında 18' i (%90) hafif, 1 hasta (%5) orta ve 1 hasta (%5) ağır AP idi. Sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırdığımızda hafif pankreatit olgularımızın daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

AP şiddetini ve mortalitesini belirlemede kullanılan birçok skorlama sistemi vardır ve literatürde bunlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda mortalite için herhangi bir skorlama sistemi kullanmadığımızdan çalışmamızın kısıtlılıklarından birini bu durum oluşturur.

CRP bir akut faz reaktandır ve inflamasyon durumlarında artar. CRP'nin artması birçok çalışmada hastalık şiddeti ve komplikasyon riskini öngörme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. CRP'nin 150 mg/L üzerinde seyretmesinin şiddetli AP ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (108). Bizim çalışmamızda hastalarımızın CRP ortalama değeri 15 mg/L olarak bulundu. Hastalarımız arasında en yüksek CRP değeri olan hastanın CRP değeri 29,7mg/L idi. CRP değerlerimizin hastanın hastaneye kabulündeki değerler olduğunu söyleyebiliriz.

AP tanısı koymak için 3 tanı kriterinden biri amilaz, lipaz değerlerinin 3 katından fazla artış göstermiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda olguların ortalama amilaz değerleri 798 U/L, ortalama lipaz değerleri 523 U/L olarak tespit edildi. Mevcut haliyle bu sonuçların normalin üstünde değerler olduğunu söyleyebiliriz.

Biliyer etyolojilerin sebep olduğu pankreatit vakalarında KCFT değerleri diğer pankreatit değerlerine göre daha yüksek seyirli olmaktadır. Özellikle ALT düzeyinin 3 kat veya daha fazla yükselmesi safra taşının sebep olduğu vakalarda %95 pozitif prediktif değere sahiptir (67). Bizim çalışmamızda da biliyer sebepli akut pankreatit olan hastalarımızda ALT, ALP ve GGT düzeylerinin normalin üstünde değerler olduğunu söyleyebiliriz.

AP vakalarında 3.boşluklara sıvı kaybı sebebiyle hipovolemi ve sonucunda ise hemokonsatrasyon ve yüksek hematokrite neden olmaktadır. Başvuru anında hematokritin 44 ve üzerinde olması ve ilk 24 saat içerisinde hematokrit değerinin düşmemesi, nekrotizan pankreatit ve organ yetmezliğinin en iyi prediktörüdür (109). Bizim çalışmaya dahil olan hastalarımızın başvuru esnasındaki ortalama Htc değerleri %37.3, ortalama hemogloblin değerleri 12.2 g/dl olarak bulundu.

Akut pankreatit geçiren hamile kadınlarda fetüs için prematürite, düşük doğum ağırlığı, ve ölüm gibi istenmeyen durumlar olabilir (85). Gebelikte akut pankreatit ile ilgili bir çalışmada maternal mortaliteyi 0-12.12/100 arasında tespit edilmiştir. Fetal kaybı ise %0-23.08 civarında, fetüs üzerindeki olumsuz etkiler ise %0-57.41 civarında değiştiğini bulmuşlar(110). Bizim çalışmamızda genel anlamda fetüs üzerinde olumsuz bir durum saptanmadı. Ancak hipertrigliseridemiye bağlı ağır AP geçiren 1 hasta (%5) gebeliğin 35. haftasında abortus sonrası exitus oldu.

Çalışmamız tek merkezli çalışma olması ve olgu sayımızın azlığı tezimizin kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ

Gebelerde akut pankreatit tanısı koymak ve hastalığı yönetmek hem gastroenterologlar için hem de kadın doğum uzmanları açısından zorluklar içeriyor. Gebelik esnasında akut pankreatit geçirilmesi bebek ve anne için ölüm dahil birçok probleme yol açabilir. Bu nedenlerden ötürü akut pankreatit etyolojisinde yer alan safra taşları ve hipertrigliseridemi gibi faktörleri erken tespit edip önlemler alınmalıdır. Karın ağrısı ile hastaneye başvuran her gebeden akut pankreatiti dışlamak veya tanı koymak için amilaz ve lipaz istemelidir. Gebelerde akut pankreatit tanısını koyarken veya tedavi ederken yapacağımız uygulamaların fetüs üzerindeki risklerini mutlaka değerlendirmeliyiz. Pankreatitli gebe hasta tecrübeli bir ekip tarafından üst düzey bir merkezde tedavi edilmelidir(111).

Bizim çalışmamızda gebelikte geçirilen AP'nin en sık nedeni biliyer pankreatit, ikinci sıklıkta hipertrigliseridemiye bağlı pankreatittir. Gebelikte geçirilen akut pankreatit atağı ciddi morbiditeye ve bizim 1 hastamızda olduğu gibi hem anne hem fetusta mortaliteye neden olabilmektedir.

Sonuç olarak, gebelerde akut pankreatit insidansı nadir olmasının yanında ciddi komplikasyonları olan bir hastalıktır.

7. KAYNAKLAR

1. Gebelik döneminde akut pankreatit geçiren hastalarda etyoloji ve prognoz: Tek merkez 3 yıllık deneyim, Ahmet Uyanıkoğlu, Cumali Efe 2022;
2. Paulsen F, Waschke J, Sobotta J. Sobotta atlas of anatomy.. München:2018;16:
3. Hall JE. Guyton and hall textbook of medical physiology. Philadelphia:2020; 14:
4. Carroll, J.K., et al., Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. American family physician, 2007; 75(10): 1513-20.
5. Banks, P.A., M.L. Freeman, and P.P.C.o.t.A.C.o. Gastroenterology, Practice guidelines in acute pancreatitis. American journal of gastroenterology, 2006; 101(10): 2379-400.
6. Barbara M, Tsen A, Rosenkranz L. Acute pancreatitis in chronic dialysis.2018;
7. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe., Pancreatology. 2017; 17:
8. Whitcomb, D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. N Engl J Med, 2006;354(20): 2142-50.
9. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. HPB (Oxford) 2019;
10. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology. 1993;104(3):853–61.
11. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. edition, Ünal S. (Ed.). 2015; 24: 937-8.
12. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of of Hepatology. 2016; 65: 146-81.
13. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100:296-7.
14. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011;9(3):266–73.
15. Wilson JS, Korsten MA, Pirola RC. Alcohol- induced pancreatic injury (Part I). Unexplained features and ductular theories of pathogenesis. Int J Pancreatol 1989;4(2):109- 25.
16. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. Gut. 1995 Oct;37(4):565-7.

17. 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 casecontrol study. *JAMA internal medicine*, 2013; 173(7): 534-9.
18. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648– 61.
19. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2134-5.
20. Jin J, Yu Y, Zhong M, Zhang G. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. 2015; 28: 267-71.
21. Nawaz, H., et al., Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 2015; 110(10): 1497-8.
22. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):195-203.
23. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):984-5.
24. Kahaleh, M. and M. Freeman, Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc*, 2012; 45(3): 305-12.
25. Cappell, M.S., Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*, 2008; 92(4):889-923.
26. Wilson, R. and R. Moorehead, Current management of trauma to the pancreas. *British journal of surgery*, 1991; 78(10): 1196-202.
27. Townsend, C.M., et al., Sabiston Textbook of Surgery E-Book: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Elsevier Health Sciences 2016;
28. Whitcomb, D.C., et al., Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nature genetics*, 2012; 44(12): 1349-50.
29. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996;110(6):1975-80.
30. Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, Kovacs P, Teich N, Bödeker H, et al. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?. *Gut* 2013;62(4):582-92.
31. Khuroo MS, Rather AA, Khuroo NS, Khuroo MS. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7507–17.

32. Finkelberg DL., D S, V D, WR B. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec 21 [cited 2021 Sep 19];355(25):2670–6.
33. Lee H, Koh DH. Obesity and Pancreatobiliary Disease. *Korean J Gastroenterol*.2020; 75: 240-5.
34. Pekmezci S. Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi* [Internet]. 2002;28(239):62-3.
35. Jalaly, N.Y., et al., An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTFC genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis.2017;
36. Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, et al. Pancreatitis in children. *Indian J Pediatr* 2016;83(12- 13):1459-72.
37. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):261-5.
38. Pastor, C.M., M.A. Matthay, and J.-L. Frossard, Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest*, 2003; 124(6): 2341-51.
39. Mitchell, R., M. Byrne, and J. Baillie, Pancreatitis. *The Lancet*, 2003; 361(9367): 1447-55.
40. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):899-903.
41. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1309-10.
42. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. In: *Pancreatitis*.Philadelphia: Elsevier 2016;1016-26.
43. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999 Feb;94(2):463-9.
44. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta*. 1990 Mar 15;187(3):243-54.
45. Mentula, P., et al., Early prediction of organ failure in acute pancreatitis. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*, 2005; 121(12): 1331-2.
46. Malecka-Panas, E., et al., Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*, 2002; 49(48): 1707-12.
47. Toouli, J., et al., Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2002; 17(1):15-39.

48. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;
49. Heller, S.J., et al., Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*, 1997. 15(3):222-5.
50. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2): 1-15.
51. McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT SN. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. *Br J Radiol*. 2017 Dec; 90(1080): 20170224
52. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*. 1997; 203: 773- 8.
53. McMahan, C.J., The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdominal imaging*, 2008; 33(1): 6-9.
54. Hauser G, Milosevic M, Stimac D, Zerem E, Jovanović P, Blazevic I. Preventing post_endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1069–80
55. Rizk, M.K. and H. Gerke, Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: A review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2007; 13(47): 6321-2.
56. Mutinga, M., et al., Does mortality occur early or late in acute pancreatitis *International journal of pancreatology*, 2000; 28(2): 91-5.
57. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1096–103.
58. Kirby JM, Vora P, Midia M, Rawlinson J. Vascular Complications of Pancreatitis: Imaging and Intervention. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;
59. Habashi, S. and P.V. Draganov, Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(1): 38-47.
60. Banks, P.A., et al., Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013; 62(1): 102-11.
61. Easler, J., et al., Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014; 12(5): 854-62.

62. Ferreira A de F, Bartelega JA, Urbano HC de A, de Souza IKF. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(3):207–11.
63. Martinez, J., et al., Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*, 2006; 6(3): 206-9.
64. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53:1340-1.
65. Remes-Troche, J.M., et al., Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2005; 11(44): 7018-9.
66. 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): 773-81.
67. Muddana, V., et al., Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 2009; 104(1): 164-5.
68. Çağın YF, Seçkin Y. Akut Pankreatit Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2015;19(7):275–82.
69. McKay, C. and C. Imrie, Staging of acute pancreatitis: Is it important? *Surgical Clinics of North America*, 1999; 79(4): 733-43.
70. De Bernardinis, M., et al., Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Critical care medicine*, 1999; 27(10): 2272-83.
71. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984; 25: 1340-6.
72. Gao, W., H.-X. Yang, and C.-E. Ma, The value of BISAP score for predicting mortality and severity in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2015; 10(6):
73. Arif, A., F. Jaleel, and K. Rashid, Accuracy of BISAP score in prediction of severe acute pancreatitis. *Pak J Med Sci*, 2019; 35(4): 1008-12.
74. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and 68 death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):738–44.
75. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2009;7(6):702–5.
76. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331-6.

77. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9179-80.
78. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1266-72.
79. Vaughn, V.M., et al., Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 2017; 166(12): 883-92.
80. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154:1096-7.
81. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96:267-8.
82. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:159-60.
83. Ince, A.T., K. Yildiz, and B. Baysal, Akut pankreatit. *Kocaeli Tıp Dergisi.*2012; 1(3): 50-8.
84. Heinrich, S., et al., Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Annals of surgery*, 2006; 243(2): 154-5.
85. Luo, L.; Zen, H.; Xu, H.; Zhu, Y.; Liu, P.; Xia, L.; O, W.; Lv, N. Gebelikte akut pankreatitin klinik özellikleri: 121 vakaya dayalı deneyim. *Ark. jinekol. Obstet.* 2018;
86. Cruciat G., Nemeti G., Goidescu I., Anitan S., Florian A. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy—diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids Health Dis.* 2020;
87. Al Samaraee A., Bhattacharya V. Challenges encountered in the management of gall stones induced pancreatitis in pregnancy. *Int. J. Surg.* 2019;
88. Kucharek-Stawirej M., Walenda O., Gąsiorowska A. Choroby trzustki u kobiet w ciąży. *Postępy Nauk. Med.* 2018;
89. Rawla P., Sunkara T., Thandra K.C., Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: Updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018;
90. Ong M., Jerreat L., Hameed A. Familial hypertriglyceridaemia and type 2 diabetes in pregnancy: Prevention of acute pancreatitis with diet control and omega-3 fatty acids. *BMJ Case Rep.* 2019;12:227321.

91. Gurusamy K.S., Giljaca V., Takwoingi Y., Higgie D., Poropat G., Štimac D., Davidson B.R. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;
92. Beck S.L. Pancreatic Disorders of Pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2020;
93. Walker H.G., Al Samaraee A., Mills S.J., Kalbassi M.R. Laparoscopic appendectomy in pregnancy: A systematic review of the published evidence. *Int. J. Surg.* 2014;
94. Sedaghat N., Cao A.M., Eslick G.D., Cox M.R. Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2017;
95. Tang, M.; Xu, JM; Şarkı, SS; Mei, S.; Zhang, LJ Gebelikte akut pankreatitte fetüs kaybına ne sebep olabilir: 54 olgunun analizi. *Tıp. [Google Akademik] [CrossRef]* 2018; 97: 9755-6.
96. Mahapatra, SJ; Midha, S.; Teja, GV; Vajpai, T.; Singh, N.; Sahoo, SM; Pandey, S.; Elhence, A.; Sethia, R.; Garg, Gebelik Sırasında Kronik Pankreatitin PK Klinik Seyri ve Maternal ve Fetal Sonuçlar Üzerindeki Etkisi. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116: 6-7.
97. Luthra A.K., Patel K.P., Li F., Groce J.R., Lara L.F., Strobel S., Hosmer A.E., Hinton A., Conwell D.L., Krishna S.G. Endoscopic intervention and cholecystectomy in pregnant women with acute biliary pancreatitis decrease early readmissions. 2019;
98. Hughes D.L., Hughes A., White P.B., Silva M.A. Acute pancreatitis in pregnancy: Meta-analysis of maternal and fetal outcomes. *Br. J. Surg.* 2021;
99. Igbiosa O, Poddar S, Pitchumoni C. Pregnancy associated pancreatitis revisited. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013 Apr;37(2):177-81.
100. Sun L, Li W, Geng Y, Shen B, Li J. Acute pancreatitis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jun;90(6):671-6.
101. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Nov;112(5):1075-81.
102. Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol.* 2014 Feb;34(2):87-94.
103. Xu Q, Wang S, Zhang Z. A 23-year, single-center, retrospective analysis of 36 cases of acute pancreatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Aug;
104. Dr. Mehmet Dönmez, Akut pankreatit tanılı hastaların klinik, etyolojik ve prognostik faktörler açısından değerlendirilmesi 2022;
105. Pitchumoni CS, Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009 Dec 7;15(45):5641-6.

- 106.**Nesvaderani, Maryam, et al. "Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study." *International journal of surgery* 2015; 23: 68-74.
- 107.**Otsuki M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *WJG*. 2013; 19: 5798-9.
- 108.**Wang Y, Fuentes HE, Attar BM, Jaiswal P, Demetria M. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2017;
- 109.**Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration Is an Early Marker for Organ Failure and Necrotizing Pancreatitis: *Pancreas*. 2000; 20: 367-72.
- 110.**Kumar, S., et al., Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE. *JAMA pediatrics*, 2016; 170(6): 562-9.
- 111.**Gupta, M.; Liti, B.; Barrett, C; Thompson, PD; Fernandez, AB Gebelik Sırasında Hipertrigliserideminin Neden Olduğu Akut Pankreatitin Önlenmesi ve Tedavisi: Sistematik Bir İnceleme. *Am. J.Med.* 2022;



ORIGINALITY REPORT

17%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

	docplayer.biz.tr Internet	456 words — 6%
	tgd.org.tr Internet	155 words — 2%
	kipdf.com Internet	141 words — 2%
4	guncel.tgv.org.tr Internet	117 words — 1%
5	tez.sdu.edu.tr Internet	103 words — 1%
6	acikbilim.yok.gov.tr Internet	90 words — 1%
	ejfm.trakya.edu.tr Internet	39 words — < 1%
	Leah Gramlich. "Acute pancreatitis: Practical considerations in nutrition support", Current Gastroenterology Reports, 08/2007 Crossref	22 words — < 1%
	dspace.gazi.edu.tr Internet	22 words — < 1%

10	acikerisim.medipol.edu.tr Internet	18 words — < 1 ⁹
	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet	18 words — < 1 ⁹
12	adudspace.adu.edu.tr:8080 Internet	17 words — < 1 ⁹
13	www.turkcerrahi.com Internet	17 words — < 1 ⁹
14	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 Internet	16 words — < 1 ⁹
15	acikerisim.sakarya.edu.tr Internet	15 words — < 1 ⁹
16	www.turkishjic.org Internet	15 words — < 1 ⁹
17	www.doktorkulisi.com Internet	11 words — < 1 ⁹
18	lume.ufrgs.br Internet	10 words — < 1 ⁹
19	cevap-bul.com Internet	9 words — < 1 ⁹
20	www.researchgate.net Internet	8 words — < 1 ⁹
21	ÇELİK, Tanju, AKÇORA, Bülent, TUTANÇ, Murat, YETİM DURGUN, Tülin, KARAZİNCİR, Sinem, AKIN, Mehmet Mustafa, ÇELİKKAYA, Mehmet Emin and KURTOĞLU,	8 words — < 1 ⁹