



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu ve Tez Danışmanı: Doç. Dr. Acar AREN

**ANA SAFRA KANALINA KONTRAST MADDE VERİLMESİ
SONRASINDA KANALIN SERUM FİZYOLOJİK İLE
İRRGASYONUNUN ERCP SONRASINDA GELİŞEBİLECEK
PANKREATİTİN ÖNLENMESİNDEKİ ROLÜ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Hasan ÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

İSTANBUL – 2015

ÖNSÖZ

Genel cerrahi ihtisasım süresince iyi koşullarda öğrenim görmemizi sağlayan başhekimimiz Doç. Dr. Özgür Yiğit'e,

Bilgi ve tecrübelerini bize aktararak, gerek resmi ve gerekse sosyal her türlü sorunumuz ile ilgilenen Eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. Acar Aren'e,

Tezime deney ve yazım aşamasında büyük katkısı bulunan Op. Dr. Bünyamin Gürbulağ'a

Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgisini, sevgisini, güler yüzlülüğünü benden esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Vahit Tunalı'ya,

Cerrahi beceri, cerrahi disiplini ve tükenmez enerjisiyle ile örnek aldığım bilime katkısı ve ihtisasım boyunca bana öğrettikleri için Doç. Dr. Hasan Bektaş'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum cerrahiye bakış açımın şekillenmesinde büyük katkıları olan, hepatobiliyer cerrahiyi bizlere sevdiren ve öğreten Doç. Dr. Yavuz Selim Sarı'ya ve Doç. Dr. Oğuz Koç'a,

Her zaman yardıma ve öğretmeye hazır olan mütevazı kişiliği ve cerrahi becerisiyle asistanların sevgisini kazanan idari sorumlumuz Doç. Dr. Serkan Sarı'ya,

Katkılarından dolayı patolog Dr. Esra Paşaoğlu'na

Hepsinden ayrı ayrı cerrahi ve sosyal anlamda çok şeyler öğrendiğim başta Basasistanlarımız Op. Dr. Turgay Erginel, Op. Dr. Savaş Bayrak, Op. Dr. Erdem Kınacı, Op. Dr. Mert Mahsuni Sevinç olmak üzere tüm uzman abilerim ve ablalarıma,

Çalışma arkadaşlarım Mehmet Aslan'a, Halil Erdem Güneri'ye, Uğur Durukan'a, Esin Kaplan'a, Fatıma Bilgin'e, Dinçer Altınok'a, Hakan Tanın'a, Günhan Can'a, Serdar Çulcu'ya, Ezgi Altınsoy'a, Serdar Yamanyar'a, Mehdi Deniz'e, Yiğit Düzköylü'ye, Ali Emre Naycı'ya, Erkan Güler'e, Emre Özoran'a, Zeynep Deniz

*Kozluklu'ya, Mazlum Yavaş'a, Önder Akkış'a, Ülfet Abdulyayev'e, Özgür Seğmen'e,
Özhan Albayrak'a ve Musa Murat Çalışkan'a*

Servis, ameliyathane hemşireleri ve personellerine

Ve

*Altı yıldır hayatı paylaştığım her koşulda desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim
Zeynep Hazıroğlu Ökmen'e*

Teşekkürlerimi borç bilirim. İyi ki varınız...

Dr. Hasan Ökmen

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TARİHÇE	4
2.2. EMBRİYOLOJİ	6
2.3. HİSTOLOJİ.....	7
2.4. ANATOMİ.....	8
2.4.1. PANKREASIN BÖLÜMLERİ.....	9
2.4.2. PANKREAS DAMARLARI	10
2.4.3. PANKREASIN LENFATİKLERİ.....	10
2.4.4. PANKREASIN SİNİRLERİ.....	10
2.4.5. PANKREAS KANALLARI.....	10
2.5. SIÇANLARDA SAFRA YOLU ANATOMİSİ.....	13
2.6. FİZYOLOJİ.....	13
2.7. ERCP.....	15
2.8. PANKREATİTLER	20
2.8.1. KLİNİK.....	21

2.8.2.	LABORATUAR	24
2.8.3.	ETİYOLOJİ	26
2.8.4.	RADYOLOJİK YÖNTEMLER	31
2.8.5.	PROGNOZ	38
2.8.6.	TEDAVİ	41
2.8.7.	AKUT PANKREATİTTE CERRAHİ TEDAVİ.....	45
2.8.8.	AKUT PANKREATİT KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİSİ ...	48
2.8.9.	KRONİK PANKREATİT	49
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4.	BULGULAR.....	58
5.	TARTIŞMA.....	65
6.	SONUÇLAR.....	69
7.	KAYNAKLAR	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Pankreatit Sınıflamaları	21
Tablo 2. Balthazar BT şiddet endeksi	34
Tablo 3. Ranson'un Prognostik Kriterleri.....	39
Tablo 4. Apeche-2 Skorlama Sistemi	40
Tablo 5. Modifiye Amrie Kriterleri	40
Tablo 6. Grupların kan laboratuar sonuçlarının ortalamaları	59
Tablo 7. Grupların kan laboratuar sonuçlarının karşılıklı değerlendirmesi.....	60
Tablo 8. Grupların patolojik hasar skoru ortalamaları.....	61
Tablo 9. Grupların patolojik skor ortalamalarının karşılıklı değerlendirilmesi.....	64

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi	7
Resim 2. Pankreasın komşulukları.....	11
Resim 3. Pankreasın damarsal yapısı.....	11
Resim 4. Pankreasın sinirleri	12
Resim 5. Pankreasın lenfatik drenajı	12
Resim 6. Pankreas kanalları.....	13
Resim 7. Akut ödematöz pankreatit.....	20
Resim 8. Kronik pankreatite gidiş	22
Resim 9. Kronik pankreatitte kalsifikasyonlar	32
Resim 10. Ultrasonografide akut ödematöz pankreatit.....	33
Resim 11. BilgisayarlıTomografide Akut pankreatit görüntüsü.....	35
Resim 12. ERCP ile safra yollarının görüntülenmesi	36
Resim 13. ERCP ile koledok ve sistik kanalda safra yolu taşının görüntülenmesi	38
Resim 14. Ödematöz pankreatit.....	47
Resim 15. Hemorajik Pankreatit	48
Resim 16. Sıçanlarda biliyopankreatik kanal	52
Resim 17. Sıçanlarda biliyopankreatik kanal kanülasyonu	53
Resim 18. Asiner nekroz alanları(400x büyütme)	61
Resim 19. İnterasiner alanda ödem(400x büyütme)	62
Resim 20. Normal asiniler ve Yağ nekrozu alanları(400x büyütme)	63
Resim 21. İnterasiner alanda yoğun nötrofilik infiltrasyon(400x büyütme)	63

KISALTMALAR

ERCP	: Endoskopik Retrograde Kolanjiopankreatikografi
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik transaminaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CRP	: C Reaktif Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
NO	: Nitrik Oksit
US	: Ultrasonografi
MRG	: Magnetik Rezonans Grafi
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozis
ES	: Endoskopik Sfinkteretomi
APACHE	: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation
WBC	: White Blood Cell
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
EN	: Enteral Nütrisyon
GİS	: Gastrointestinal Sistem
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

ÖZET

Giriş: ERCP işleminde kullanılan kontrast madde sonrası serum fizyolojikle dilüsyonel amaçlı yıkamanın ERCP sonrası pankreatit riskinin azaltılmasındaki etkinliğini deneysel rat modelinde araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 40 adet Wistar-Albino cinsi 250-300 gr ağırlığındaki erkek rat 4 gruba ayrıldı. (Grup1; n=10: Kanulasyon, Grup 2; n=10: Kanulasyon+Serum grubu, Grup 3; n=10: Kanulasyon+Kontrast grubu, Grup 4; n=10: Kanulasyon+Kontrast+Serum grubu) Grup 1’de 24G anjiocath ile transduodenal pankreatikobiliyer kanal kanulasyonu yapıldı. Grup 2’de pankreatikobiliyer kanal kanulasyonu ardından 30 mm Hg basınçta 0.5 cc serum fizyolojik verildi. Grup 3’de pankreatikobiliyer kanal kanulasyonu ardından 30 mm Hg basınçta 0.5 cc % 50 dilüe edilmiş kontrast madde verildi. Grup 4’de pankreatikobiliyer kanal kanulasyonu ardından 30 mm Hg basınçta 0.5 cc %50 dilüe edilmiş kontrast madde ve ardından 30 mm Hg basınçta 0.5 cc serum fizyolojik verildi. 24 saat sonra kardiak alınan kanda lökosit, kan şekeri, serum glutamik oksaloasetik transaminaz(SGOT), laktat dehidrogenaz(LDH), amilaz, C-reaktif protein(CRP), Ph ve baz açığı parametreleri değerlendirildi ve sonrasında ratlar sakrifiye edilerek pankreas dokusu çıkarıldı. Histopatolojik doğrulama ve akut pankreatit derecelendirmesi hematoksilen eozin kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar: Ortalama amilaz, lökosit, AST, LDH düzeyi grup 2, 3 ve 4’ de grup 1’ e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0.05$) Grup 3’ de amilaz değeri grup 4’den yüksek bulundu. CRP düzeyi grup 3’ de en yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p> 0.05$) Grup 2, 3 ve 4’ de histolojik olarak pankreatit derecesi skorları grup 1’e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0.05$) Grup 3’ de ödem ve asiner nekroz skorları grup 4den yüksek bulundu. Grup 2 ve 4’ deki hasar skorları benzer bulundu.

Tartışma: ERCP işleminde kontrast madde sonrası serum fizyolojik ile yıkamanın histopatolojik ve biyokimyasal değerlerle gösterilen ERCP sonrası pankreatit oranını azalttığı gösterildi. Elde ettiğimiz sonuçlarla ERCP işleminde kontrast madde sonrası dilüsyonel amaçlı düşük basınçta serum fizyolojik ile yıkamayı öneriyoruz.

Anahtar kelimeler:ERCP sonrası pankreatit, deneysel pankreatit, kontrast kaynaklı pankreatit.

SUMMARY

Background/aims/Objective: We aimed to evaluate the efficacy of dilutional washing with saline solution following the administration of contrast agent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in decreasing the rate of pancreatitis, in our experimental rat model.

Methods: Forty Wistar-Albino® male rats of 250-300 g were divided into 4 equal groups Group 1: Cannulation, Group 2: Cannulation+saline solution, Group 3: Cannulation+contrast agent, Group 4: Cannulation+contrast agent+saline solution. At the 24th hour following the procedures, the rats were sacrificed and pancreatic tissues were examined histopathologically, with the evaluation of blood levels of leukocyte, glucose, serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), lactate dehydrogenase (LDH), amylase, C-reactive protein (CRP) and acid-base status. Histopathological correlation and grading of acute pancreatitis was performed using haematoxylin and eosin staining.

Results: Mean levels of amylase, leukocyte, AST and LDH were found to be significantly higher in groups 2, 3, 4 when compared to group 1 ($p < 0.05$). CRP level was found to be highest in group 3 ($p > 0.05$). Histopathological scoring of the grade of pancreatitis was found to be significantly higher in groups 2, 3, 4 when compared to group 1 ($p < 0.05$). Scores of edema, acinar necrosis and amylase level were found to be higher in group 3 than group 4. Scores were similar in groups 2 and 4.

Conclusion: In our study, we found that dilution with saline solution during ERCP procedure may be beneficial in decreasing the rate of post ERCP pancreatitis, which is shown with histopathological and laboratory findings. Although further experimental and clinical studies are necessary for clinical confirmation, in the light of our findings, we suggest dilutional washing out of the contrast agent at low pressures following the ERCP procedure.

Key Words: Post ERCP pancreatitis, experimental pancreatitis, contrast induced pancreatitis

1. GİRİŞ

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

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

İnflamasyon ve sitokinlerin, hastalığın patogenezindeki rolleri ortaya konulduktan sonra, özellikle son 20 yılda, çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Alkol, safra taşları, ilaçlar, enfeksiyon gibipatogenezdaki birçok faktörün, asiner hücreleri etkilediği ve proteolitik enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (5, 6, 7, 8).

Akut pankreatite bağlı ölümlerin büyük kısmı septik komplikasyonlara bağlıdır (9).

Ayırıcı tanıda safra yolu hastalıklarının akut komplikasyonları, intestinal obstruksiyon veya iskemi, içiboş organ perforasyonu ve peptik ülser hastalığı unutulmamalıdır (10, 11).

Akut pankreatit teşhisinde altın standart geliştirilememiştir ve acil bir durumda tanı oldukça güçleşebilir. Amilaz ve lipaz ölçümü tanıda en başta gelen metoddur ancak bu enzimlerin özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür (12). Bilgisayarlı tomografi (BT) akut pankreatitin tanısında ve ciddiyetinin saptanmasında kullanılan en güvenilir metoddur.

Ancak maliyeti, sınırlı sağlanabilirliği ve kontrast maddenin yan etkileri nedeniyle BT her zaman uygulanamaz(13,14).

Pankreatite yol açabilen nedenlerden biri olan endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) klinik pratikte giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan bir teşhis ve tedavi yöntemidir. Tanısal ERCP yapılan vakaların %3'ünde, tedavisel ERCP yapılan vakaların da %5'inde pankreatit gelişir. Yüksek riskli hasta grubunda bu oran %25'e kadar yükselebilir. Oddi sfinkteri manometresi yapılan vakalarında yaklaşık %25'inde akut pankreatit gelişebilmektedir. ERCP yapılan vakaların %35-70'inde işlem sonrasında asemptomatik hiperamilazemi görülür. Hastaların %7-10'unda hafif-orta şiddette, %1-3'ünde de ağır derecede pankreatit gelişir. Mortalite %0.01 civarındadır (15).

ERCP sonrası pankreatit gelişen hastaların çoğu işlem sonunda ağrısız durumdadırlar. Bulantı ve kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı işlemden birkaç saat sonra başlar, ancak ertesi gün en şiddetli seviyeye çıkabilir. Ateş ikinci-üçüncü günlerde görülebilir. Amilaz seviyeleri ilk 24 saat içinde belirgin olarak yükselir. ERCP sonrası pankreatiti klinik olarak retroperitoneal perforasyondan ayırmak güçtür. Ayırımı için en değerli tetkik bilgisayarlı tomografi (16).

Akut biliyer pankreatitte en büyük tartışma ERCP'nin mevcut kliniği iyileştirdiği veya daha da kötüleştirdiği konusundadır. Runzi ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel bir çalışmada pankreas kanalındaki tıkanıklık süresi ile pankreatit derecesi arasında doğru bir orantı olduğu, erkende kompresyon ile ilerlemenin durdurulduğu gösterilmiştir (17). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, biliyer pankreatitlerde safra yolu tıkanıklık bulguları, sarılık ve sepsis varsa ilk 72 saat içinde erken ERCP ve sfinkterotomi endikasyonu vardır. ERCP ve endoskopik sfinkterotomi sonrasında oluşan pankreatik hasara ait birçok mekanizma tarif edilmiştir. Mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyolojik ve termal olabilecek bu mekanizmaların ERCP sonrası pankreatite katkılarının oranları ise henüz bilinmemektedir. İşlem ile oluşan pankreatitlerde bunun sfinkter ödemi veya spazmı, basınç

etkisine bağlı olarak pankreatik duktusun veya küçük duktusun yırtılması veya direkt kontrast maddenin toksik etkisine bağlı olarak oluşabileceği düşünülmektedir (18).

Çalışmamızda ERCP sırasında ana safra kanalına verilen kontrast maddenin ERCP sonrası gelişebilecek pankreatitte kimyasal etkisini ve kontrast madde verildikten sonra serum ile irrigasyonun ERCP sonrası gelişebilecek pankreatitin önlenmesindeki rolünü deneysel ERCP modelinde araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tarihte ilk kez Herophilus M.Ö.300’lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra,organ, Rufus tarafından “pankreas” olarak isimlendirilmiştir (19). İlk kez 1579 tarihinde Paretarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır (20). 1856 yılında Ancelet, akut pankreatit,pankreatik gangren ve pankreatik absenin patolojik tanımlamasını yapmıştır (20).

Pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte edilerek deneysel pankreatit oluşturulması ilk kez1856’da Claude Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir (21, 22). Nikolas Senn 1856’da akut pankreatitin farklı formlarının klinikopatolojik tanımlamasını yaparak, pankreatik gangren ve pankreatik absetedavisinin cerrahi olabileceğini göstermiştir (20, 23). 1887’de Friedreich alkolle akut pankreatitarasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (21). 1889 yılında Reginald Fitz akut pankreatit vekomplikasyonlarının patofizyolojisini yayınlamıştır (22).

1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla, koledok veWirsung anatomisini ve bunların obstruksiyonun pankreatite neden olduğunu göstermiştir (21, 23).

İlk defa Elman 1929’da serum amilaz düzeyi ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi göstermiştir.

1940’lardan sonra biyokimyasal parametreler daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve akutpankreatitin karın ağrılarının sık rastlanan sebeplerinden birini

oluşturduğu gözlenmiştir (21). Merlin K.Duval 1954’de pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı kronik pankreatit tedavisinde kaudalpankreatikojunostomi tekniğini uygulamıştır. 1958 yılında Puestow, Duval’in çalışmasını geliştirerek birgrup kronik pankreatitli hastada longitudinal pankreatikojunostomi yapmıştır (21, 24).

Charles Frey ve arkadaşları %95 distal pankreatektomi yaptıkları bir grup hastayı yayınlamışlardır. Buhastalarda ağrı belirgin oranda gerilerken, hastaların tamamında insüline bağlı diyabet gelişmiştir (21,25).

1984’te Sanfey ve arkadaşları exvivo perfüze köpek pankreasında çeşitli deneysel akut pankreatitmodelleri geliştirerek, serbest oksijen radikallerini elimine eden süperoksidadz dismutaz ve katalazenzimlerinin akut pankreatit gelişimine karşı koruma sağladığını bildirmiştir (26).

Akut pankreatit tedavisinde 20. yy’ın ilk yarısında cerrahi tedavi öne çıkmıştır. Bu yıllarda akutpankreatitin tanısı primer klinik bulgulara dayandığı için ağır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyonuygulanmaktaydı. Bu vakaların yaşam süreleri oldukça kısa olmaktaydı. İkinci yarıda cerrahi yaklaşımterk edildi.

1980’lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi ve C reaktif protein ile nekrotizan pankreatitincerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafındanyeni bir cerrahi yaklaşım geliştirildi.Beger geniş rezeksiyondan ziyade nekrotik dokuların debritmaniyöntemini sorguladı (25, 27).

1989’da Marsilya Sempozyumunda yapılan patolojik sınıflamada ödematöz ve nekrotizan olarak ikigruba ayrılan pankreatit vakaları için bu tarihten sonra uzun prospektif çalışmalar yapılmaya başlandı(28). Ödematöz pankreatitli ve steril nekrotizan pankreatitli hastalar cerrahi dışı yöntemlerle tedaviedildi. Sadece iğne aspirasyonunda bakteri pozitif olanlar ameliyat edildi. Bu çalışmalarda pankreatiknekrozun kesin cerrahi endikasyon olmadığı anlaşıldı. Bu şekilde % 90-95 başarı elde edildi.

1992 Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu,pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, psödokist ayrı ve özgül kavramlarolarak son kez tanımlanmıştır (29).

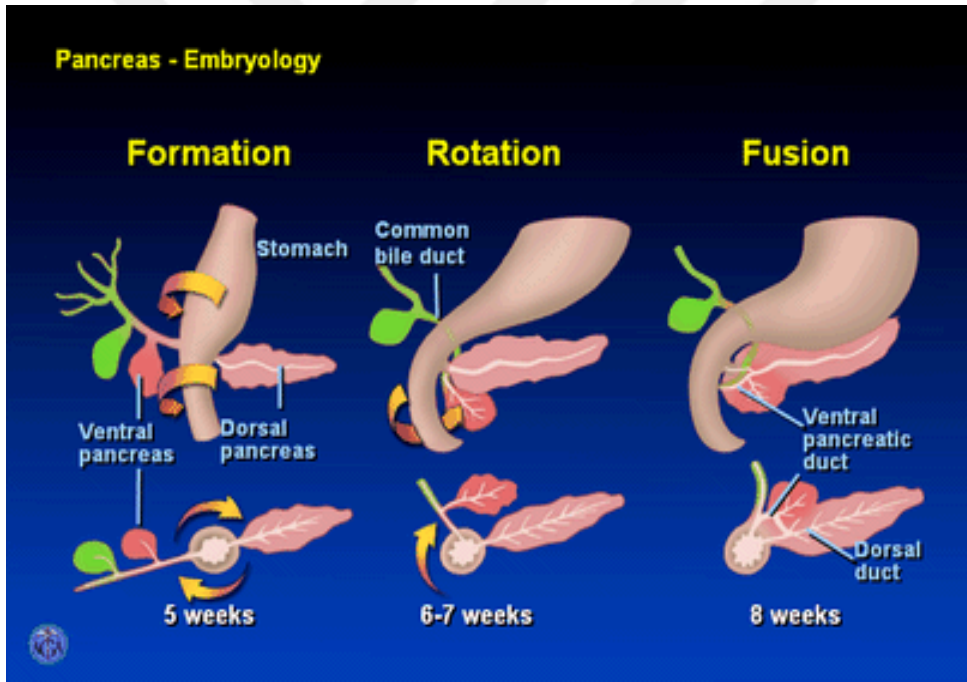
1970 ve 1980’lerde acil biliyer dekompresyonla ilgili tartışmalar gündeme geldi. 1974’ te tartışmayıdahada yükseltecek bir yazı yayınlandı. Değerlendirilmesi ancak 15-20 yıl sonra yapılacak bu yazıda; Acosta ve Ledesma safra taşına bağlı akut pankreatitli hastaların tümünün sonuçta taşlarıduodenuma düşürmekte olduğunu gösterdi (31). 1970’lerde artan oranda kullanıma giren ERCP’ninen korkulan komplikasyonu akut pankreatitti. Classen ve arkadaşları 1978’de ERCP ve endoskopiksfinkterotominin koledok taşlarının ekstraksiyonu ile ilgili cesaret kırıcı ve çoğu kişinin vazgeçmesinesebep olan bir yazı yayınladılar (32). 1988’de Neoptolemos ve arkadaşları, 1993’te Fan ve arkadaşları,1998’te Nowak ve arkadaşları ile ve Folsch ve arkadaşları akut pankreatitte ERCP kullanımıyla ilgili 4

2.2. EMBRİYOLOJİ

6

saga rotasyon yapıp ventral pankreasın orijinnoktasında birlesirler. Sonra duodenum rotasyonunu tamamladıkça pankreas sola kayar (36).

Eriskinde sadece basın kaudal kısmı ve processus uncinatus önpankreastan kaynaklanır. Basın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk dorsalpankreastan çıkar. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalıile birlesir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) olusturur. Küçük bir kısım aksesuarkanal (Santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreaskanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu Santorini kanalı ile minor papillayaaçılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papillavateriye açılır (37, 38) (Resim-1)



Resim 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi

2.3. HİSTOLOJİ

Pankreas 60-160 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrinsalgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafindansentezlenir. Dıştan gevşek ve ince bir kapsül ile

sarılı olan pankreasın dış salgı ünitesi (ekzokrin ünitesi)birleşik túbuloalveoler biçimli olup saf seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma bazofilikboyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm asidofilik boyanır.Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşuhücrelerin memranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantıkompleksleri bulunur. Pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan kanalaWirsung kanalı, başın bir bölümünün salgısını toplayan kanala ise Santorini kanalı adı verilir. Her iki kanal da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşeli olabilir. Arada Goblet hücreleri veenteroendokrin hücreler de yer alabilir.

İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elaztaz ve amilaz'dır. Salgı başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanallarıoluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde az miktarda, proteinden zengin sıvı üretilirkeninterkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır.Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafında üretilen sekretin vekolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomikinnervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (39, 40).

2.4. ANATOMİ

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

2.4.1. PANKREASIN BÖLÜMLERİ

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

Baş: Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

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

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

Gövde: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtölüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

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

2.4.2. PANKREAS DAMARLARI

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

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

2.4.3. PANKREASIN LENFATİKLERİ

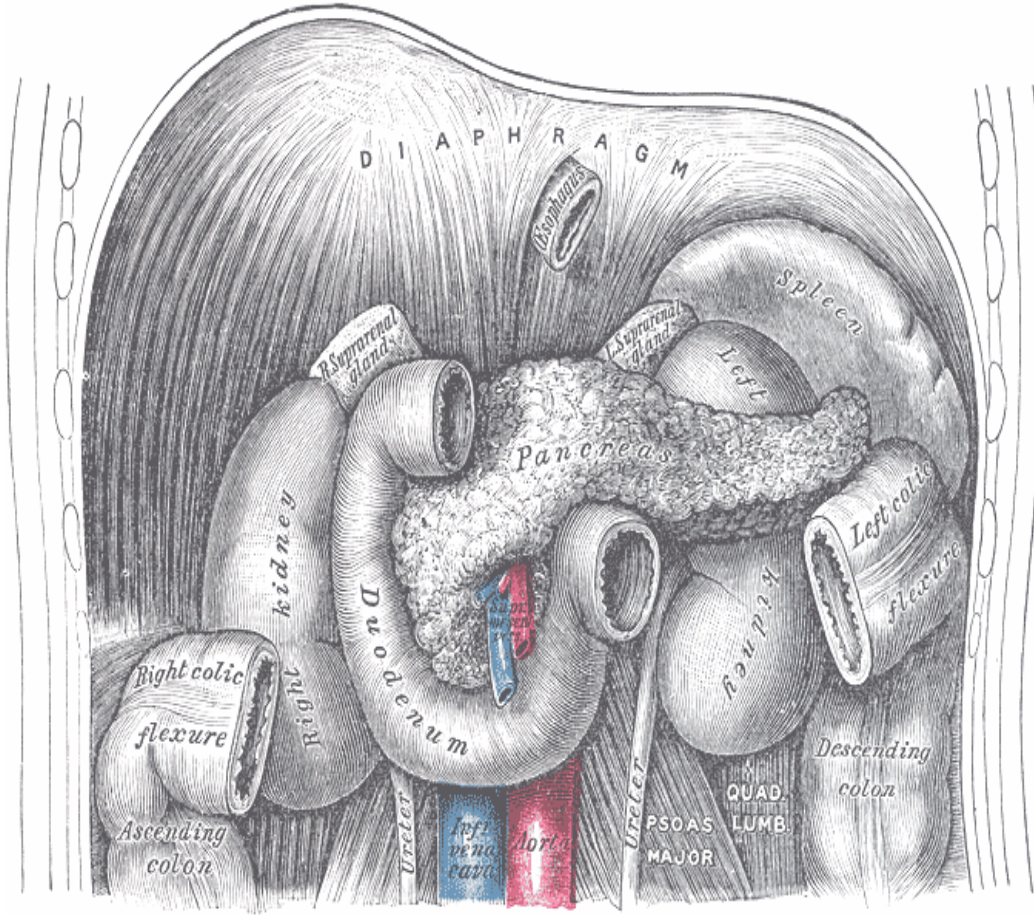
Lenfatik sistem pankreas içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf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

2.4.4. PANKREASIN SİNİRLERİ

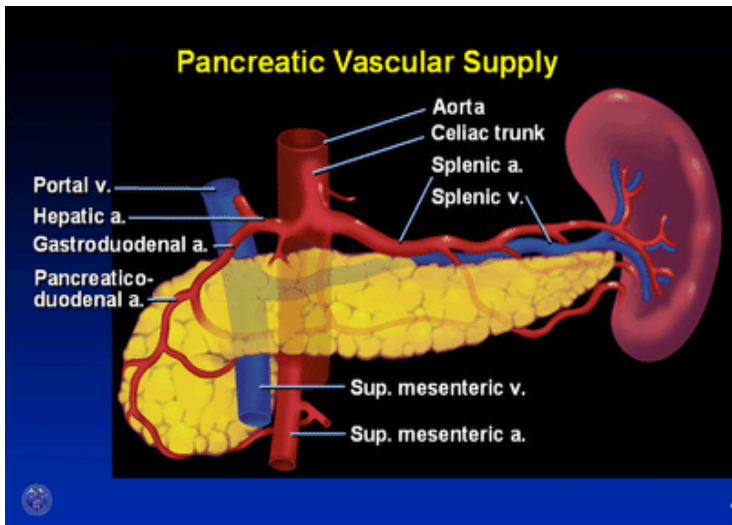
Sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyon merkezidir (Resim-5).

2.4.5. PANKREAS KANALLARI

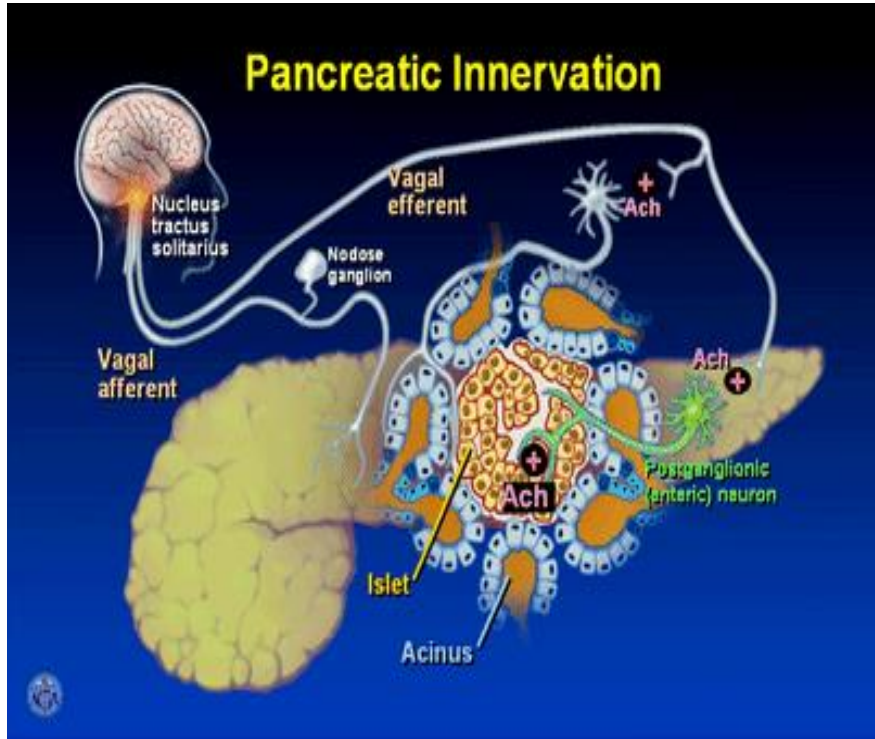
Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20cm uzunluğunda 3-3.5mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. % 30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır (Resim-6). % 10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur (41, 42).



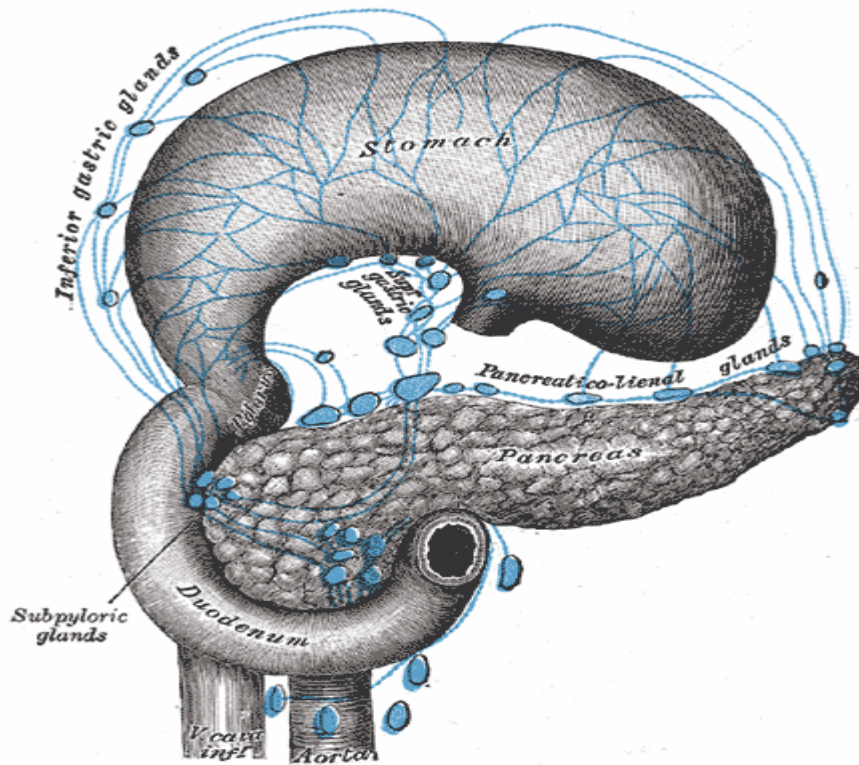
Resim 2. Pankreasın komşulukları



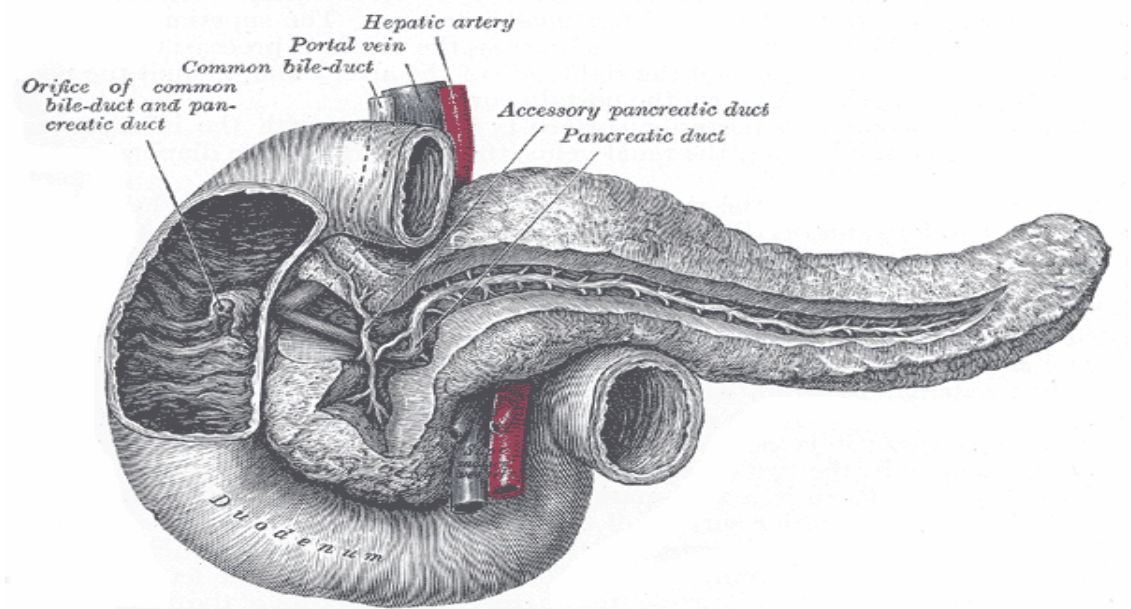
Resim 3. Pankreasın damarsal yapısı



Resim 4. Pankreasın sinirleri



Resim 5. Pankreasın lenfatik drenajı



Resim 6. Pankreas kanalları

2.5. SIÇANLARDA SAFRA YOLU ANATOMİSİ

Sıçanda pankreas dalak ile midenin büyük kurvaturunun alt bölümü, duodenum kavsi ve ileumun üst kısmı arasında mezenter içerisinde yayılmış loblar halinde yer alır. Safra kanalı duodenuma gelmeden önce bir süre pankreasta yol alır ve bu sırada pankreastan gelen ortalama 10-15 kanal burada safra kanalına açılır. Daha sonra ortak ve tek kanal halinde duodenuma dökülerek biliopankreatik kanaldan alır. Bu kanal tam duodenuma girdiği yerden bağlanırsa, pankreas sıvısı duodenuma geçemez ve pankreas kanallarına safra reflüsü olur (43)

2.6. FİZYOLOJİ

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

BETA hücreleri: Adacıkların % 60-80'ini oluşturur ve insülin salgırlar.

ALFA hücreleri: Adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgılarlar.

DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılarlar (44).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0 – 8,3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı 20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar sodyum ve potasyum olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise klor ve magnezyumdur. Ekzokrin salgının akım hızı artıkça HCO₃ konsantrasyonu artarken, klor azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar.

Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur. Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi. Proteolitik proenzimler; tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsinojendir. Tripsinojen ince barsak lümenine salındıktan sonra intestinal mukozadan salınan enterokinaz yardımıyla tripsine dönüşür. Aktif tripsin diğer proenzimleri aktif forma dönüştürür. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitleri parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzim ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgılarlar. Öteki proteolitik enzimlerin de aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde

hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın haraplanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir (44).

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreatit enzimlerden çok aktif hale geçmiş polimorfo nüveli lökositlerden salınan oksidan moleküler olduğu düşünülmektedir. Lökositlerden ortaya çıkan medyatörler ve sitokinler tahrip edicidir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmaz. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini artırır. Akut pankreatitte rol oynadığı düşünülen sitokinler, interlökin-1 (IL-1) ve TNF (tümör nekroz faktör) alfadır. Ayrıca IL-2, IL-6, IL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest radikaller, akut pankreatitin ilerlemesinde rol alırlar. IL-1 ve TNF-alfa infeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak ortaya çıkar. Akut pankreatitte görülen ateş, hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok gibi lokal ve sistemik bir çok bulgudan sorumludurlar. Bu lökosit ürünleri damar duvarına doğrudan etki ederek damar duvarı geçirgenliğini arttırıp ödem ve trombüs oluşumuna yol açarlar. Bu da pankreas mikrosirkülasyonunu bozar. Pankreatitin derecesi ile mikrosirkülasyonunu düzeltmeye yönelik olarak dekstranla hemodilüsyonun asinüslarda nekrozu azalttığı ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinler etkinliğinin azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabilmiş, sağkalım uzamıştır(45)

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

2.7. ERCP

İlk kez 1968 yılında McCune koledok ve pankreatik kanalın görüntülenmesini bildirdi. Bundan 5 yıl sonra Classen ve arkadaşları endoskopik sfinkterotomi tanımladılar. Teknolojik ilerlemenin de katkılarıyla ERCP ve endoskopik sfinkterotomi

safrayolları ve pankreas hastalıklarında, önceleri tanı amaçlı kullanılmasına rağmen günümüzde daha çok tedavi edici amaçlı kullanılmaktadır.

Yandan görüşlü ve uç kısmı hareketli duodenoskop ile içerisinden bir kanal vasıtasıyla geçen ek enstrümanlar ile ERCP gerçekleştirilmektedir. Sfinkterotom, precut sfinkterotom, needle-knife sfinkterotom, klavuz tel gibi ek aletler işlem sırasında kullanılır. Bu aletlerle kontrast madde gönderilebilir, koterizasyon yapılabilir. Koledoktan taş, çamur ekstraksiyonu için dormia basketler ve balon kataterler kullanılır. Duodenoskop ile pankreatikobiliyer drenaj için stentler yerleştirilebilir. Safra yolları tıkanıklıklarında balon dilatasyon ERCP ile uygulanabilir.

Endikasyonları :

Tanısal ERCP endikasyonları:

- Sarılığı olan hastada safra yolu tıkanıklığı şüphesinde
- Sarılığı olmayan hastanın kliniğinin safra yolu veya pankreatik patoloji düşündürdüğü durumlarda
 - Pankreas tümörü düşündüren bulgu ve belirtiler varlığında indirekt radyolojik yöntemler (US, BT, MRG) tanı koydurucu değil veya normal ise
 - Etiyolojisi bilinmeyen rekürren veya persistan pankreatit varlığında
 - Kronik pankreatitte ameliyat öncesi inceleme amacıyla
 - US veya BT ile saptanamamış pankreatik psodokist olasılığı veya bilinen psodokistte ameliyat öncesi
 - Oddi sfinkter manometresi amacıyla
 - Safra yolu yaralanması şüphesinde

Tedavisel ERCP endikasyonları:

- Endoskopik sfinkterotomi
 - a. koledokolitiazis
 - b. süpüratif kolanjit

- c. biliyer pankreatit
- d. papiller stenoz veya oddi sfinkter işlev bozukluğu
- e. safra yolu darlığında stentleme veya balon dilatasyon öncesi
- f. stump sendromu (koledoko-duodenostomi sonrası stoma ile papilla Vater arasında kalan koledok segmentinde duodenal içerik, safra çamuru birikmesi)
- g. koledokosel (distal koledogun duvar içi veya pankreas içi kistik dilatasyonu)
- h. safra yoluna açıldığı düşünülen karaciğer kist hidatiği varlığında
- i. ameliyattan sonra dış safra fistülü
- j. endoskopik koledoskopiye imkan sağlamak için
 - Stentleme
- a. selim darlıklar
- b. habis darlıklar
- c. safra fistülü
- d. çıkarılamayan iri koledok taşları
 - Balon dilatasyon (safra yolu darlıkları)
 - Nazo biliyer drenaj kateteri yerleştirilmesi (akut kolanjit varlığında veya önlenmesinde veya koledok taşıni çözündürmek için kimyasal madde infüzyonu amacıyla)(46, 47).

ERCP endikasyonu konulan hastalar uygulama öncesinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastanın protrombin zamanı, parsiyal tromboplastin zamanı, kanama pıhtılaşma zamanı, trombosit sayısı bakılmalı, aspirin veya diğer NSAID kullanımı sorulmalıdır. Ayrıca hastanın kardiyopulmoner değerlendirilmesi yapılmalıdır. ERCP uygulaması sırasında kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu yakın takip edilmelidir. Hasta aç olmalı ve uygun sedasyon sağlanmalıdır. Profilaktik antibiyotikler özellikle biliyer sepsis geçirmiş, koledok taşları olan, kalp kapakçığı hastalığı bulunan veya daha

önce safra yolu girişimlerine bağlı septisemi öyküsü olan hastalarda kullanılmaktadır. Bazı endoskopistler ise tüm hastalarda profilaktik antibiyotik kullanmaktadırlar.

Kontrendikasyonları:

- Safra yolu veya pankreas hastalığına dair objektif bulguların olmadığı karın ağrısı varlığında
- Safra yolu patolojisine ait belirti bulunmayan şüpheli safra kesesi hastalığında
- US veya BT ile belirlenmiş ameliyat edilebilir pankreas tümöründe (tedaviyi değiştirecek bulgu beklenmiyorsa)
- Kolesistektomi öncesinde safra yoluna ait patoloji belirtisinin bulunmadığı durumda

Komplikasyonları:

- Pankreatit
- Kolanjit
- Kanama
- Retroperitoneal perforasyon
- Kılavuz tel ile safra yolu perforasyonu
- Taş çıkaran basketin sıkışması
- Safra yolunda stent kaybolması
- Özefagus perforasyonu
- Mallory-Weiss yırtıkları
- Hepatik ve splenik hematomlar(46, 47)

Pankreas ve safra yolu hastalıklarında tanı amaçlı kullanılan diğer bir tetkik MRCP (manyetik rezonans kolanjiopankreatografi)' dir. MRCP ve ERCP'nin bu konuda birbirine üstün yanları vardır.

MRCP' nin ERCP' ye avantajları:

- Non invazivdir, iyonizan radyasyona maruziyet söz konusu değildir, akut pankreatit oluşturma riski yoktur.

- Pankreas ana kanalının değerlendirilmesinde rezolüsyonu ERCP' ye yaklaşmaktadır.

- Endoskopik yaklaşım mümkün olmayan veya başarısız olan hastalarda (mide, pankreas ameliyatı geçiren hastalarda, mide çıkışında obstrüksiyon olanlarda)

- Aynı seansta konvansiyonel MRG yapılarak karaciğer, pankreas, komşu vasküler yapılar değerlendirilebilir.

- Pankreas ana kanalı veya safra yolu kanalının tıkalı olduğu durumlarda tıkanıklığın proksimalinde kanalın durumu hakkında bilgi verir.

- Pankreas kanalı ile bağlantılı olmayan ve dolayısıyla ERCP sırasında görünmeyen pankreasa

ERCP' nin MRCP' ye avantajları:

- Duktal anatomiye daha ayrıntılı olarak ortaya koyar ve pankreas kanalına ait erken değişiklikleri daha güvenilir olarak gösterir.

- Papilla Vateri ve çevresindeki yapıların doğrudan görülmesini, gerektiğinde biopsi yapılabilmesini sağlar.

- Pankreatik sıvı ve sitoloji için doğrudan örnek alma olanağı vardır.

- Papillotomi, taş ekstraksiyonu ve stentleme gibi tedavi edici girişimlere olanak verir(48).

ERCP' ye bağlı pankreatit gelişiminde belli risk faktörleri mevcuttur ve bunlar hastaya ve uygulanan tekniğe bağlı olmak üzere 2 sınıfta incelenebilir(49, 50)

Hastaya bağlı faktörler:

- Daha önceki ERCP' de pankreatit hikayesi
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu
- Kadın hasta

- Serum bilirubin seviyesinin normal olması
- Kronik pankreatitin bulunmaması
- Genç yaş grubunda olmak

Tekniğe bağlı faktörler:

- Güç kanülasyon
- Pankreas kanalına tekrarlayan kontrast madde verilmesi
- Sfinktere balon dilatasyonu yapılması
- Pankreatik sfinkterotomi
- Pre-cut sfinkterotomi
- Pür koagülatif akımla kesi yapılması

2.8. PANKREATİTLER

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



Resim 7. Akut ödematöz pankreatit

Alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm akut pankreatit vakalarının % 80'inden sorumludur. Tüm bu nedenler içine kolelitiazis en sık nedendir. ERCP işlemi uygulanmış hastaların %2-5'inde de işlemin kendisi akut pankreatite neden olmaktadır.

Hastalarındağıılımındacinsiyet farkıyoktur. Bugün için hastaların insidansnda artış bildirilmektedir(51, 52).

2.8.1. KLİNİK

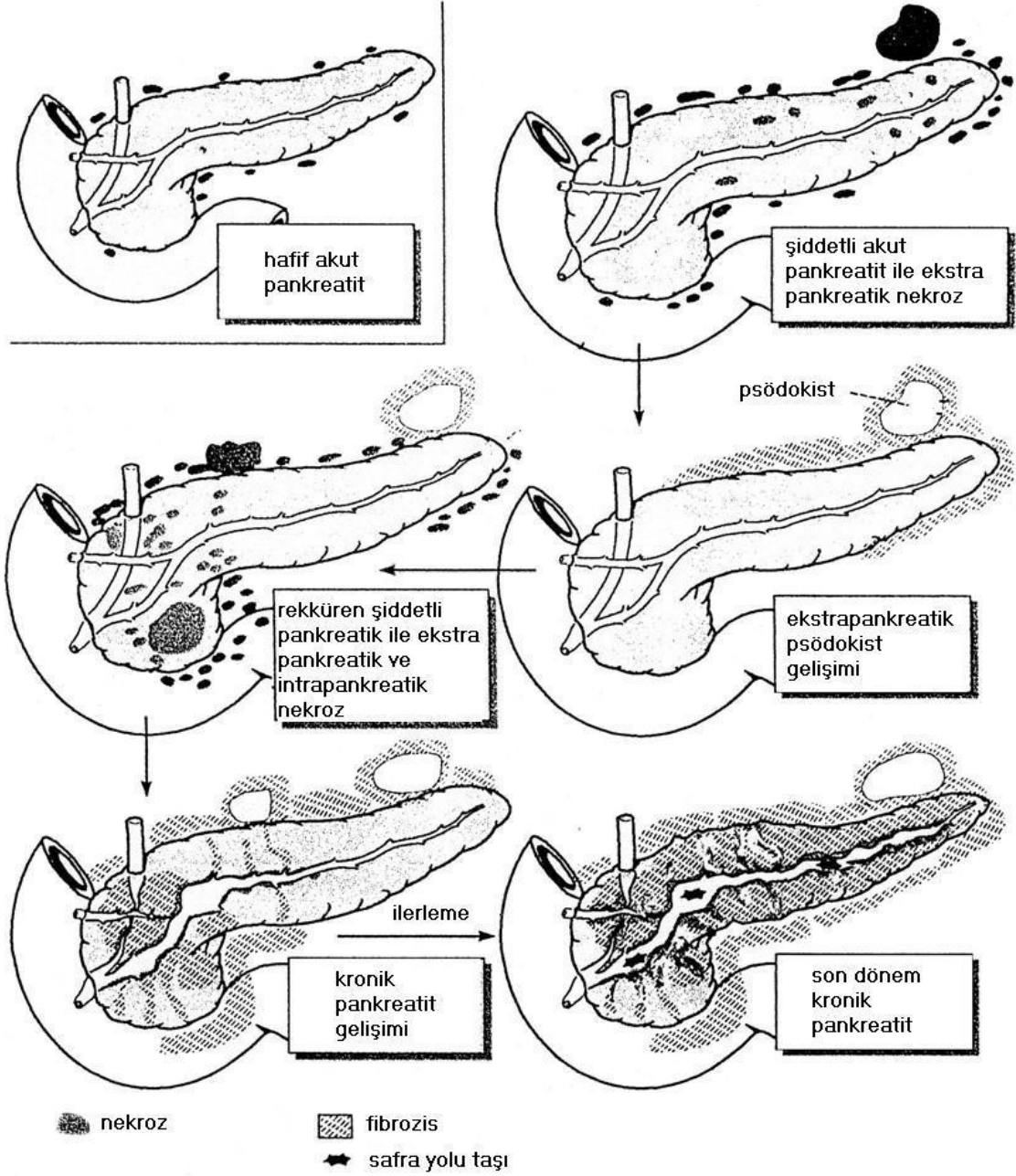
Akut pankreatit klinik olarak hafif ve ağırpankreatit şeklindeayrılırken, morfolojik olarak ise ödematöz ve nekrotizan olarak da sınıflandırılmaktadır.Klinik tablo hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölümgibi çok ağır komplikasyonlar içeren tablolara kadar değışebilir. Hastalık çoğunlukla hafif veorta şiddette seyreder. Bu hastalarda hastalık genelde kendini sınırlar ve destek tedavileri ileiyleşir. Tüm akut pankreatitli olguların %20-30'unda ise nekroz gelişmektedir. Sekonderpankreatik enfeksiyonlar akut nekrotizan pankreatitli hastalarda %40-70 oranında gelişmekte olup mortalitenin en sık nedenidir(53, 54).

Enfekte nekroz %50 oranında mortalite riskini beraberinde getirmektedir. Nekrotik pankreas dokusunun enfekte olma insidansıbirinci haftada % 24 düzeyinde seyrederken üçüncü haftada %70'i aşmaktadır. Bu nedenle, nekrotik pankreas dokusunun enfekte olmasının engellenmesi mortaliteyi azaltabilecek önemli bir hedeftir.

Akut pankreatitte günümüzde en çok kullanılan sınıflandırmaları Atlanta(1992) ve Beger sınıflandırmalarıdır. Atlanta sınıflandırmasına göre akut pankreatit 5,Beger sınıflandırmasına göre ise 4 seviyede değerlendirilir(55).

Tablo 1. Akut Pankreatit Sınıflamaları

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



Resim 8. Kronik pankreatite gidiş

Ağrı: Hastaların %100' e yakınında şiddetli karın ağrısı vardır. Ağrısı genellikle ağır bir yemekten veya fazla miktarda alkol kullandıktan sonra ortaya çıkar. Genellikle yaygın olan veya üst kadranda hissedilen, çok zaman da sırta doğru yayılan bu ağrı giderek şiddetlenir, birkaç dakika veya saat içerisinde doruk noktasına ulaşır ve enflamasyon yatışana kadar bu şiddette kalarak, günler veya haftalar boyunca yavaş yavaş

azalır. Gıda almak ya da su içmekle, hastanın hareket etmesiyle, bazen de solunum hareketleriyle ağrı artar. Ağrının şiddeti genellikle hastaların şiddeti ve yaygınlık derecesi ile doğru orantılıdır. Kuşaktarındaki ağrı akut pankreatit için karakteristiktir. Hasta oturduğu zaman kendisini daha rahat hisseder. Bildiğimiz dozda analjeziklerle ağrı giderilemez. Ağrısız akut pankreatit ileriderecede yaşlı hastalarda ve operasyon sonrası dönemde akut pankreatit gelişen ve bu dönemde analjezik kullanmakta olan yaşlı hastalarda görülmektedir(56, 57).

Bulantı-Kusma: Erkenden ortaya çıkan ikinci belirti, devamlı ve yineleyen kusmalardır.

Olguların %60-90' ında görülür. Bu olay hastaların ağrı şekillerinde görülen dehidratasyona sebep olur. Kusmayı takiben, safra koliği geçiren hastalarda görülen rahatlama, akut pankreatitte görülmez. Ağrı olduğu durumlarda hematemez de oluşabilir(56).

Vital Bulgular: İlk birkaç gün içerisinde hastanın ateşi 37.8-38.9 °C'ye kadar yükselebilir.

Vücut ısısı 39 °C'yi aşan olgularda pseudokist, safra kesesi ampiyemi, pnömoni, komşu organların yandaş hastalıkları gibi komplikasyonlardan düşünmek gerekir. Şiddetli krizler sırasında hasta şoka girebilir, kan basıncı düşer, nabız sayısı artar ve cilt nemlidir. Bu şokun derecesi retroperitoneal bölgeye ve periton boşluğuna geçen sıvı ve kan miktarına bağlıdır.

Tamamen ateşsiz seyreden olguların varlığı da bildirilmiştir(56).

Karın Muayenesi: Fizik muayenede karının yukarı kısmında hassasiyet bulunur. Hastalık ilerledikçe bu hassasiyet bütün karında yaygın olarak bulunacaktır. Şiddetli ağrıya ve hassasiyete rağmen, karında sertleşme (defans) hastaların yalnız %30' unda görülen bir durumdur. Dolayısıyla hassasiyete (rebound) ise ancak %15 olguda rastlanmaktadır. Yine hastaların %15 kadarında barsak sesleri azalır veya işitilemez. Gaz ve gaita çıkaramama sonucu meydana gelen distansiyon, hastalık başladıktan bir süre sonra ortaya çıkabilir ve hastalığın ağır seyredeceğine işaret eder(56).

Sarılık: Koledok kanalıtışlarıveya koledogun şişmiş, enflame pankreas tarafındanbastırılması, enflamasyonun azalmasıyla ortadan kalkan bir sarılığa yol açabilir. Sarılık ayrıca damar dışına çıkmışkanın parçalanmasından oluşan fazla miktarda bilirubine ve bununsonucu oluşan hepatik disfonksiyon ve hepatik anoksiye bağlıolabilir. Sarılık, hastaların %20-30 kadarında görülür(56).

Diğer Bulgular: Rektal muayene normaldir. Bir veya iki gün sonra hastanın lomberbölgesinde veya göbek çevresinde soluk ekimozlar belirebilir (Gray-Turner ve Cullen belirtisi). Epigastriumda ele bir kitlenin gelmesi, iltihabın çok geniş kapsamlıolarakyayıldığını(flegmon) veya pseudokist oluştuğunu akla getirir. Ağırının beş günden uzun sürmesi, bu arada titremelerin, ateş yükselmelerinin ve lökositozun devam etmesi, yabakteriyemiyle birlikte bir pankreas absesinin, ya da yukaryıya doğru tırmanan bir kolanjitinmeydana geldiğini gösterebilir.

Akut pankreatitte ileus ve böbrek yetmezliği görülebilir. Karında ve retroperitoneal bölgede meydana gelen yağnekrozu, kanda fazla miktarda kalsiyum kaybına yol açtığı için karpopedal spazma neden olabilir(56, 58,59).

2.8.2. LABORATUAR

Serum amilazının yüksek değerlerinin pankreatite eşlik ettiği, tanıkoydurucu bir test olarak kullanılabileceği ilk kez 1929'da Elman ve arkadaşlarıtarafından tanımlanmıştır. Genellikle100 mililitrede en az 500 somogy ünitesine kadar yükselir. Bu değerin 1000 üniteye ulaşması tanıyikesinleştirir. Değerlerin 1000 ünitenin üzerinde olmasakut safra pankreatiti için karakteristiktir. Bununla birlikte akut alkolik pankreatitte sıklıkla daha düşük seviyelerde bulunur. Bununla birlikte serumdaki amilaz konsantrasyonu, içi boş organların delinmesi, mezenter damarlarının tıkanması, barsak tıkanması gibi batında iltihaba yol açan diğer durumlarda, ayrıca kabakulak, böbrek yetmezliği, afferent ans sendromu, diabetik ketoasidoz, alkolizm, safra yolları hastalıkları, makroamilazemi ve nadiren de morfin analoglarının kullanılması gibi durumlarda da yüksek olmaktadır. Eskiden değişik testler arasında en kolay uygulanan ve en spesifik olan olarak kabul edilen serum amilaz seviyesinin ölçümü, bugün o kadar güvenilir bir tanı metodu olarak kabul

edilmemektedir. Myokard, tükürük bezi, karaciğer, barsak ve kas dokularında önemli miktarlarda amilaz varlığı tespit edilmiştir.

Serumdaki amilaz konsantrasyonu genellikle 24 saat içinde en yüksek değerine ulaşır ve 3-10 gün içerisinde normale döner. Kandaki amilaz düzeyinin yükselmesi, idrardaki amilaz düzeyinin de yükselmesine yol açar. Kan amilaz normale indikten sonra da, bir süre daha idrar amilaz seviyesi yüksek olarak devam eder. Bundan dolayı gecikmiş olgularda idrar amilaz tayini daha doğru olacaktır, idrarla amilaz atılımının saatte 1000 ünite olması, çoğunlukla akut pankreatitte görülür. Bu miktarın daha az olması, diğer hastalıkları düşündürür. Akut pankreatitte idrar amilaz klirensi amilazın tübülsten geri emiliminin gecikmesi nedeniyle artmıştır. Normalde süzülen amilazın %75' i geri emilmektedir. Önceleri bunun pankreatite özgü olduğu sanılmış ve bir tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak bu durum idrar proteinleri ile tübülüs geri emilim fonksiyonunun aşırı yüklenmesinden köken almakta ve bir çok akut yangısal hastalıkta, böbrek yetmezliğinde, diyabette ya da travma dan sonra doku yıkımının özel olmayan bir etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Akut pankreatit vakalarında amilaz/kreatin oranı artar, ancak bunun duyarlılığı ve özgüllük derecesi kesindir.

Akut pankreatit vakalarında serum lipaz konsantrasyonu da artar ve amilaza oranla daha uzun süre anormal düzeyde kalır. Lipazın serumdaki normal değeri 1,2 ünite olarak kabul edilmekte, 6 ünitenin üzerindeki değerler pankreatiti doğrulamaktadır. Pankreasla ilgili olmayan hastalıklarda da hiperlipazeminin görülmesi dikkatli olmayı gerektirmektedir. Fosfolipaz, elastaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, karboksipeptidaz gibi çeşitli pankreatik enzimlerin serumda saptanması, lipaz ve amilaza üstünlük taşımamaktadır. Dehidratasyonun bir sonucu olarak hematokrit yükselebilir. Ayrıca hemorajik pankreatitte abdominal kan ya da eksuda kaybı nedeni ile hematokrit düşmüş olabilir. Genelde ortaderecede bir lökositoz vardır, ancak süperatif komplikasyonların olmadığı bir durumda lökosit sayısının 12000'in üzerine çıkması beklenmez.

Serum total bilirubin miktarı alkolik pankreatit dışındaki olguların %50'sinde %1.5 civarında bulunmaktadır. %5 mg'in üstündeki değerlerle birlikte alkalen fosfataz düzeyinin

yüksek olması hastaların daha çok biliyer kökenli olduğunu düşündürür. Karaciğer fonksiyon testleri genelde normaldir. LDH'nın 700 ünite üzerine çıkması, serum aspartat transferaz (AST) düzeyinin 250 Sigma-Frankel birimini aşması ve arter kanındaki oksijen basıncının 60mmHg'nın altına inmesi prognozun iyi olmadığını gösteren bulgulardır(60).

Hastalarda geçici hiperglisemi ve glikozüri de görülmektedir. Bu olay daha önceleri hasarlı pankreasın yeterli insülin yapamamasına bağlanırdı, ancak yapılan çalışmalar amilazın karaciğerde glukojeni glukoza çevirdiğini ve pankreatit süresince glukagon salgılandığını göstermiştir.

Şiddetli pankreatitte serum kalsiyum düzeyi, yağ asitleriyle kompleks oluşumu nedeni ile düşer. Kalsiyum seviyesi 9mg/dl'nin altına iner. 7.5mg/dl'den daha aşağı düşmesi, olayın ağırlığını gösterir. Hipokalsemi günlerce devam edebilir. Söz konusu elektrolit bozukluklarına eşlik edebilen EKG bulguları; Q-T uzaması, S-T çökmesi ve T negatifliği şeklindedir. Akut pankreatit vakalarında serum trigliserid konsantrasyonu da artabilir, eğer serum süt görünümündeyse serum amilaz konsantrasyonu dolaşımdaki bir inhibitör tarafından sahte olarak düşürülmüş olabilir. İlk 48 saat kan üresi ve azotunun yüksek olması, mortalitenin artacağını göstermektedir. Son yıllarda hafif albüminüriye tanıyondan önem verilmektedir. Hastalıkla doğrudan ilişkisi bulunmamakla beraber bu bulguya sık rastlanır ve pankreas kuyruğunun sol böbreğe yakın olmasının nedeni ile sol böbrekte geçici tipte interstisiyel nefrit ve perinefrit oluşmasına bağlıdır. Bunun sonucunda albüminüri ve piyüri oluşur. Pankreatitli olguların pek çoğunda solunum sayısı artmış olup, pankreatit nedeniyle oluşan ölümlerin yaklaşık 1/3'ü solunum yetmezliği ile ilgilidir(61).

Biyokimyasal tetkikler, akut pankreatit tanısında hekimi her zaman kesin tanıya götürememekte, bazen de yanıltabilmektedir. Bu nedenle hastalığın kesin tanımlanmasında esas alınacak husus klinik deneyim ve bulgular olmalı, şüpheli olgular iyi izlenmelidir(56,62,63).

2.8.3. ETİYOLOJİ

Akut pankreatit gelişiminde en sık belirlenen nedenler; safra taşları, alkolizm ve travmadır.

Çoğu araştırmada safra yolu hastalıkları ve kronik alkolizm, olguların %75-90' ından sorumludur. Olguların küçük bir kısmında ise hiperkalsemi, hiperlipidemi, genetik yatkınlık gibi faktörler rol oynamaktadır(64, 65).

1- Safra Taşları(bilier pankreatit): Akut pankreatitlerin yaklaşık %40' ı safra kesesi ve koledok taşları ile birlikte dir. Hastaların % 70'ten fazlasını kadınlar oluşturur. Vakaların çoğunda pankreatit atakları hafif şiddettedir ve kendiliğinden sınırlanır. Distal koledoktaki taşların ampulla vateri bölgesinde pankreatik kanal geçici olarak tıkanıklıkları zaman pankreatite yol açtıklarına ilişkin kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Koledoktaki safranin, ortak kanal yoluyla pankreatik kanala reflüsü konusunda pek çok çalışma mevcuttur. Safranin pankreatik kanalda hasar meydana getirmesi ve pankreatik enzimlere karşı permeabilitesini arttırması sonucunda pankreatite neden olmasına rağmen safra reflüsü olmadan da kanal obstrüksiyonu pankreatite neden olmaktadır. Tıkanıklığın olduğu tarafta yüksek basınçla birlikte devam eden pankreatik sekresyon da tablonun oluşmasında önemli bir faktördür(51, 66, 67).

2-Alkole bağlı pankreatit: Tüm pankreatit vakalarının %40' ını ve kronik pankreatit vakalarının da %75' ini oluşturur. Alkolün nasıl akut pankreatite yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak pankreatitin, alkolün veya metabolitlerinden birinin direkt veya indirekt toksik etkisine bağlı oluşması olasıdır. Bazı vakalarda alkol alımını takiben akut olarak başlarken, bazı vakalarda ise sıklıkla pankreatik ekzokrin ve endokrin yetersizlik nedeniyle olan steatore ve diyabetin eşlik ettiği kronik karın ya da sırt ağrısı şeklindedir.

Alkolün oddi sfinkterinde spazm ve pankreatik salgıyı artırarak duktal hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu arttırdığı ve nidus oluşumuna yol açarak daha sonra kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir, inatçı kusmalar duodenal içeriğin pankreatik kanallara regürjitasyonuna sebep olabilir. Hasta içkiyi bırakırsa akut ataklar önlenabilir. Fakat kalıcı kanal tıkanıklığı ve fibrozis nedeniyle parankim yıkım devam eder(51).

3-Travma ya da geçirilmiş operasyona bağlı pankreatit: Pankreasa çok yakın bazı ameliyatlardan sonra olur. Neden pankreas biopsisi veya pankreatik rezeksiyon gibi

beze doğrudan hasar ya da pankreatik kanalın obstrüksiyonu olabilir. Ayrıca bazen endoskopik sfinkterotomi veya cerrahi sfinkteroplasti sonucu da görülebilir(68).

Travmanın akut pankreatite neden olduğu bilinmektedir. Künt karın travmalarından sonra pankreatit görülme sıklığı yaklaşık % 1-3 oranında olup bu vakalarda mortaliteyi tayin eden faktör eşzamanlı diğer karın içi organ yaralanmalarının yaygınlığıdır(69, 70, 71).

4- Hiperkalsemi: Hiperparatiroidi ve diğer hastalıklarda görülen hiperkalsemi zaman zaman akut pankreatite yol açabilir. Zamanla duktal kalkuluslar ve kronik pankreatit ortaya çıkar. Pankreatik sıvıdaki artmış kalsiyumun proteazların erken aktivasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir(60).

5- Hiperlipidemi: Özellikle alkolikler başta olmak üzere bazı hastalarda akut pankreatit atakları sırasında geçici hiperlipidemi ortaya çıkmaktadır. Primer hiperlipidemili bazı hastalarda da pankreatit, bu metabolik bozukluğun direkt bir sonucu olarak görülebilmektedir. Hiperlipidemi amilazın kanda saptanmasını kimyasal olarak engelleyebilir, üriner amilaz atılımı ise yüksek seyreder. Akut karın ağrısı olan her hastada serum incelenmelidir. Çünkü süte benzeyen bir görünüm hemen hemen her zaman akut pankreatite işarettir. Primer lipid anomalilerinde diyet kontrolü, ardarda gelen pankreatit ataklarını ve diğer komplikasyonları azaltır(60) .

6- Herediter Pankreatit: Çoğu hastada 12-14 yaşlar arasında tipik akut pankreatit semptomları ortaya çıkar. Dominant bir Mendel geçişi söz konusudur. Hastada kronik kalsifiye pankreatit gelişir ve pek çoğu ağrı nedeni ile operasyona ihtiyaç gösterirler. Ailevi pankreatitli hastalarda pankreas karsinomu daha sık görülür. ERCP yapılarak bildirilen vakaların çoğunda pankreatik kanallar dilet olmuştur(60).

7- Protein-Kalori Malnütrisiyonu: Gıdalarla protein alınınının yetersiz olduğu topluluklarda kronik pankreatit insidans yüksektir. Bunun nedeni çok açık değildir. Zira, bol protein ve yağ alan alkoliklerde, az protein ve yağ alanlara göre daha çok pankreatit görülmektedir(72).

8-İlaçlara Bağlı Pankreatit:İlaçlar akut pankreatit nadir ancak önemli bir nedenidir. En sık sorumlu tutulan ilaçlar; kortikosteroidler, östrojen içeren kontraseptifler, azothiopirin, tiazide grubu diüretikler, furosemid, 6-merkaptopurine, metildopa, sülfonamidler ve tetrasiklinlerdir. Östrojen kullanımıyla ilgili akut pankreatit genellikle ilaca bağlı hipertrigliserideminin bir sonucudur(60).

9- Pankreas Divisium ve Kanal Obstrüksiyonu: En sık genç erişkin döneminde tekrarlayan pankreatit ataklar ile birlikte dir. Akut pankreatiti ve pankreas divisiumu olan hastalarda minör papilladaki obstrüksiyonu ortadan kaldırmaya yönelik tedavi etkili olabilir. Ancak kronik pankreatit yerleştikten sonra tedavi rezeksiyon veya drenaj olmalıdır. Pankreatik kanalın kronik kısmı obstrüksiyonu yaralanmaya bağlı , enflamasyona bağlı ya da konjenital olabilir. Zamanla, tıkanmış kanalın drene ettiği parenkim alanında fibröz doku gelişir ve kronik pankreatit ortaya çıkar. Benzer şekilde, bazen akut pankreatit atakları da görülebilir(60).

10- Peptik Ülser: Peptik ülserin beze penetre olması sonucu, hiperamilazemi ve şiddetli lokalize ağrı ile seyreden akut pankreatit olguları bildirilmiştir. Burada tablo ciddi ve jeneralize olmayıp, peptik ülserin tedavisi, pankreatit ataklarının tekrarını önlemektedir(51) .

11- Akut Pankreatitin Diğer Nedenleri: Akut pankreatitin ortaya çıkmasında vasküler tıkanıklık veya spazm da bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Damarların ligasyonu ile deneysel olarak pankreatit meydana getirilmiştir.

Kanal yolu ile duodenum veya safra yollarından enfeksiyon gelişme olasılığı olmakla beraber, hematojen veya lenfatik yolla da taşınma mümkün olabilir. Ayrıca civardaki organların enfeksiyonunun da temas yolu ile pankreasa atlayabileceği düşünülebilir. Metil alkol, çinko oksit, chlorothiazid gibi toksik maddeler, pankreas hasarına yol açabilir. Ayrıca pankreatit patogenezinde otoimmün mekanizmaların da rolü olduğu ileri sürülmüştür.

Kabakulak esnasında pankreatit görülebilmektedir. Enfeksiyöz mononükleoz ve askariasis de etyolojik faktörler arasındadır. Coxsackie-B virüsü, hepatit virüsleri, salmonella grubu bakteriler, streptokoklar, sifiliz, bakteriyel gıda zehirlenmeleri, kronik

böbrek hastalıkları ve üremi, damar hastalıkları (periarteritis nodoza, arterioskleroz, malign hipertansiyon), obstrüktif kolon divertikülleri, dissekan aort anevrizması , orak hücreli anemi, diabet koması , pankreas kanseri, SLE, karsinoid sendrom, mide kanseri, zehirli böcek ve akrep sokmaları, renal transplantasyon, karbonmonoksit zehirlenmesi, hipotermi ve elektrik şoku da etyolojide yer almaktadır. İdiopatik pankreatit, olguların yaklaşık %15'ini içerir, biliyer ve alkolik pankreatitlerden sonra üçüncü büyük grubu oluşturur. Bu olgularda pankreatite yol açabilecek herhangi bir etken saptanamaz (60)

2.8.3.1. Akut Pankreatitte Patolojik Bulgular

Akut pankreatitte patolojik bulgular her olguda farklı olabilir. Bazen de bezin farklı bölgelerinde farklı bulgular elde edilebilir. Sık görülen patolojik olaylar ödem, yağ nekrozu, kanama, parankim nekrozu ve süpürasyondur.

Akut pankreatit ödeminde bezin herhangi bir segmenti hastalanabilir. Bu genellikle baş kısımdır. Ödem çoğunlukla peripankreatik dokulara da yayılarak, bezin sınırlar belirgin görüntüsünün kaybolmasına neden olabilir.

Beyaz opak plaklar halindeki yağ nekrozu, pankreasın yüzeyinde, mezenterde, parietal ve visseral periton üzerinde ve nadiren plevra ve perikardda görülür. Pankreas lipazının etkisi ile yağlar, yağ asitleri ve gliserine ayrılırlar. Yağ asitleri, kalsiyum ile birleşerek erimeyen sabunlar oluştururlar.

Akut pankreatitte parankimal hemorajik lezyonların meydana gelmesi hakkında iki ayrı fikir vardır. Bir damar felcine sekonder olarak, pankreas dokusunun yırtılmasına bağlı olduğun kabul edenlerin yanı sıra, damardaki lezyonun medianın nekrozu ile başladığını ileri sürenler de vardır. Nekroz olmadan hemorajik lezyonlar görülmediğinden nekroz kanamanın öncüsüdür denebilir. Pankreas nekrozundaki kanama iki bulgunun nedenidir. Bunlardan birisi, periton boşluğundaki koyu renkli, kanlı sıvıdır. Diğeri ise, periumblikal bölgede ve karının yan taraflarındaki renk değişiklikleridir (Cullen ve Gray-Turner belirtileri).

Ödem ve kanama ile birlikte bulunan pankreatik nekroz, doku kaybı ve parçalanması ile kendini gösterir. Yumuşak ve gangrenli kısımlar asıl pankreas

dokusundan ayrılır. Nekrozun geniş ve yaygın olması şart değildir ve çoğunlukla küçük noktalar halinde bulunur.

Akut pankreatitin bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Süpüre pankreatit oldukça nadirdir(56).

2.8.3.2. Akut Pankreatit ve ayırıcı Tanı

Akut pankreatitin ayırıcı tanısında karışıklığa ve tanı yanlışlığına neden olan hastalıklar kısaca şu şekilde listelenebilir: Akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu veya penetrasyonu, ileus, akut apandisit, akut peritonit, koledok taşı ve safra koliği, dalak yırtılması , böbrek koliği, akut koroner arter tıkanması ve anjina pectoris, dissekan aort anevrizması , mezenter arter trombozu, bazal pnömoni, akciğer embolisi ve infarktüsü, akut porfiri, dış gebelik rüptürü, zona zoster, diyabetik ketoasidoz koması, hiatus hernisi inkarserasyonu, çocuklarda ensefalit, tabes dorsalis krizi ve şok sendromu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Önemli bir nokta, akut pankreatitle karışabilen hastalıkların çoğunun ameliyat edilmediği takdirde letal olabilmeleridir. Bu nedenle klinik zeminde kesin tanı konamadığında, diagnostik laparotomi endikasyonu vardır(56).

2.8.4. RADYOLOJİK YÖNTEMLER

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

2.8.4.1. Direkt Grafiler

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

Direkt karın grafisinde elde edilen bulgular;

- Retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kas ve böbrek) belirsizleşme ve sol çevresinde radyolüsen halka,
- Asite bağlı silik görünüm,
- Pankreasa komşu ince barsak ansındaki lokal ileusa bağlı “ Sentinel loop ” belirtisi,

- Transvers kolon veya splenik fleksurada oluşmuş spazma bağlı tranvers kolonda distansiyon ve distal gaz gölgelerinin azalması ya da görülmemesi (Cut- off belirtisi) (Resim –9).

- Paralitik ileusa bağlı seviyeli görünüm,
- Mezenter infarktüsü gelişmişse barsak duvarında parmakla basılmış gibi görünüm (thumbprinting),

- Perforasyona yolaçmış ise sağ subdiyafragmatik bölgede serbest hava varlığı ,
- Kronik pankreatit sonucu pankreasta oluşan kalsifikasyonlardır.

Akciğer grafisi;

- Plevral effüzyon,
- Her iki diafragmada yükselme,
- Bazolateral diskoid atelektaziler,
- Pulmoner ödem bulguları , Baryumlu kontrast grafiler;
- Duodenal C lupta genişleme, mukozada ödem, rölyefte silinme,
- Papilla vaterideki büyümeye bağlı hemisferik dolma defekti,
- Bası ya bağlı olarak mide boşalmasında gecikme,
- Pankreastaki ödem, psödokist ve abseye bağlı olarak midenin ön mediale

itilmesidir(72).



Resim 9. Kronik pankreatitte kalsifikasyonlar

2.8.4.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), ucuz ve noninvazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi ve gerekli görüldüğü sıklıkla tekrarlanabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. Bu avantajlara karşın olguların %25-40'ında gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememektedir. USG'nin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85 arasındadır. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, wirsung kanalında genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar USG bulguları olarak sayılabilir. USG özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır(72).



Resim 10. Ultrasonografide akut ödematöz pankreatit

2.8.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), akut pankreatit tanısında ve özellikle nekrozun görüntülenmesinde en yararlı yöntemdir. İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan BT incelemesi ile nekroz, hemoraji ve vasküler yapılar gösterilebilmektedir. Dinamik kontrast BT (anjio-CT) akut pankreatit tanısı ve nekrozu göstermede son geliştirilen yöntemlerdendir. BT'nin safra yolları patolojisini göstermede USG'ye üstünlüğü yoktur. Akut pankreatitin BT'deki spesifik bulguları, hastaların derecesine bağlıdır. Hafif olgularda, BT'de sadece pankreatik genişleme görülebilir, ödem ve inflamasyon çevre yağ dokusuna yayılırsa, pankreasın sınırları düzensizleşir ve belirsizleşir. Hafif olgularda,

BT’de %14–28 oranında pankreasın tamamen normal olduğu görülebilir. Bu nedenle BT tanıda amilaz düzeyinden daha başarısızdır. Akut pankreatitli her hastada BT endikasyonu yoktur. Ranson kriteri 2’den fazla olan olgularda BT çekilmelidir.

BT’yi değerlendirme ve sınıflamada Balthazar tarafından yapılmış olan sınıflandırma mevcuttur. Balthazar’ ın önerdiği BT şiddet indeksi gerek pankreasın radyolojik görünümü, gerekse enflamasyonunu ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla kullanırlığı yüksektir. BT şiddet indeksi, BT derece skoru ve nekroz skoru toplamından oluşmaktadır. Hesaplanan BT şiddet indeksi BT görüntülemenin erken prognostik değerini doğru olarak yansıtmaktadır. Balthazar tarafından yapılan çalışmada şiddet indeksi 0-2 olan hastalarda mortalite %0, morbidite % 4; şiddet indeksi 3-6 olanlarda mortalite %6, morbidite %35; şiddet indeksi 7-10 olanlarda mortalite %17, morbidite %92 olarak bulunmuştur(66).

Balthazar BT şiddet indeksi hesaplanmasındaki sınırlamalardan biri zamanlamadan kaynaklanmaktadır. Nekroz genellikle ilk 24 saat içinde gelişmekte, bu nedenle nekrozu doğru olarak tespit için klinik semptomların başlamasından 2-3 gün sonra BT çekilmesi önerilmektedir.

Tablo 2. Balthazar BT şiddet indeksi

CT derecesi	Derece Skoru	Tanımlama
A	0	Normal pankreas
B	1	Fokal/yaygın büyüme, heterojenite
C	2	Pankreas/peripankreatik yağ inflamasyonu
D	3	Tek peripankreatik sıvıkolleksiyonu
E	4	2 den fazla sıvıkolleksiyonu/retroperitoneal hava
% Nekroz	Nekroz Skoru	Tanımlama
Yok	0	Uniform pankreatik kontrastlanma
<30	2	Kontrast tutulumu olmayan alan pankreas
30-50	4	%30-%50 oranında kontrastlanmayan alan
50 <	6	%50< oranında kontrastlanmayan alan

Şiddet endeksi=nekroz skoru+derece skoru



Resim 11. BilgisayarlıTomografide Akut pankreatit görüntüsü

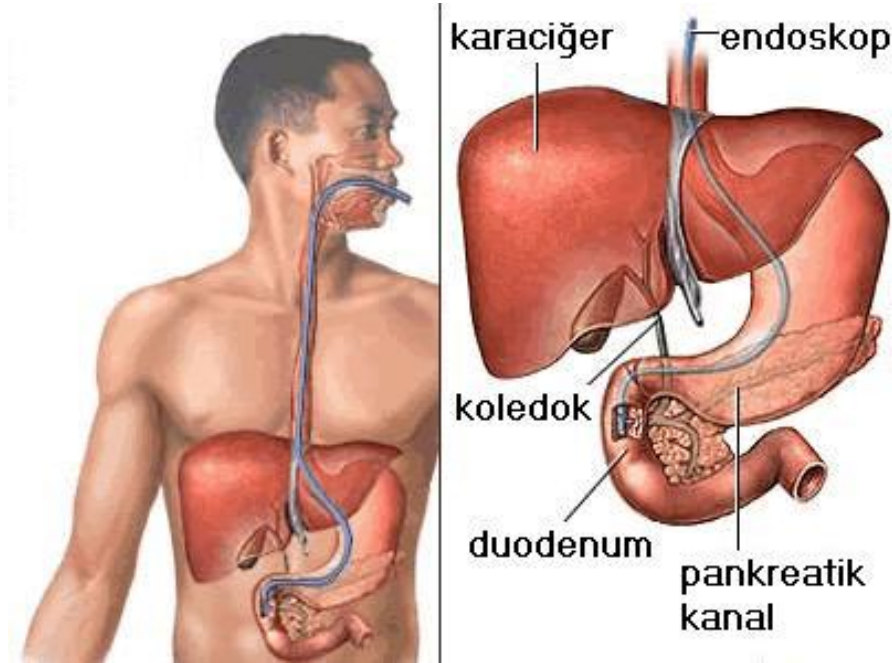
2.8.4.4. Magnetik Rezonans

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

MR kolanjiopancreatografi (MRCP), spiral BT kolanjiografi ve endoskopik USG gibi noninvazif ya da miniinvazif diagnostik yöntemler değerlendirilmekte ve selektif ERCP kullanımikonusunda yardımcıolmaktadır(73).

Akut Pankreatit Tanısında Endoskopi

ERCP, akut pankreatitli olgularda erken ve geç dönemde uygulanan önemli bir tetkik yöntemidir. Ağır biliyer pankreatitli olgularda acil ERCP uygulanmalı, koledokta taşsaptanırsa taşekstraksiyonu ve ES (endoskopik sfinkterotomi) uygulanmalıve daha sonra kolesistektomi uygulanmalıdır. Hafif biliyer pankreatitli olgularda klinik aniden bozulursa yada kolanjit, hiperbilirubinemi veya koledokta genişleme saptanırsa ağır biliyer pankreatitteki gibi tedavi edilmelidir. Deneysel çalışmalarda akut pankreatitin ağırlığının duktalobstruksiyon süresine bağlı olduğu gösterilmiştir. Pankreatik duktal dekompresyon pankreatitin ilerlemesini önleyebilir. Ancak birçok araştırmacı tetkik çekildikten sonra mevcut pankreatit atağını iyileşmesine duktal dekomresyonun etkisi olmadığını savunmaktadır. Akut pankreatit gibi komplikasyonları olan ERCP'nin koledok taş taramasında kullanılması uygun değildir. Endoskopik USG, USG ve BT ile saptanmayan çok küçük taşların bile araştırılmasında başarılıdır. Minimal invaziv, güvenli ve radyasyona maruz kalmama gibi avantajları olmasına rağmen, Endoskopik USG'nin henüz yaygın olmaması ve deneyim yetersizliği gibi dezavantajları vardır (74, 75).



Resim 12. ERCP ile safra yollarının görüntülenmesi

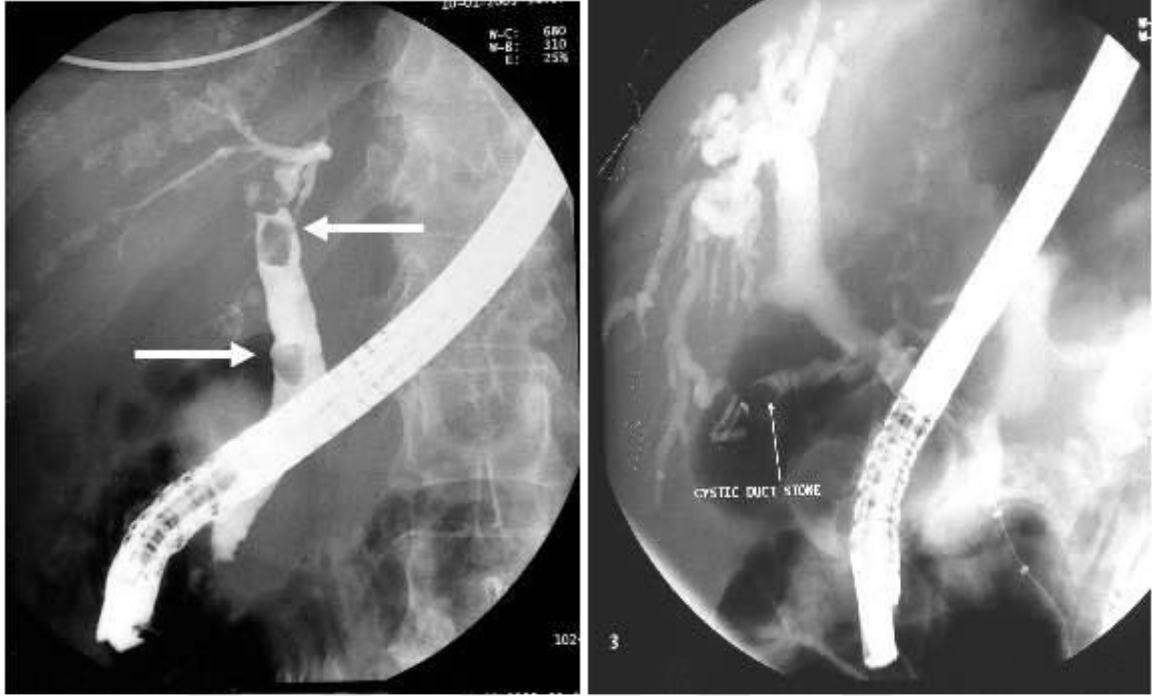
ERCP'nin biliyer pankretitte zamanlamasıda tartışma konusudur. Erken ERCP ile taşın uzaklaştırılması ağır biliyer pankreatitli olgularda hastalığın klinik seyrini değiştirmekte fakat ödematöz pankretite döndürmemektedir (76). Bazı araştırmacılar erken preoperatif ERCP'yı rutin yapmakta ve önermektedirler (77, 78).

Bu yaklaşımın amacı koledok taşlı bütün olguların laparoskopik kolesistektomiden önce belirlenebilmesi ve tek bir yöntemle tedavisi sağlayabilmektedir. Ancak taşların çoğu akut faz esnasında ve ERCP yapılırken duodenuma geçmektedir. Bu yüzden yapılan gereksiz ERCP'ler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (79, 80). Hafif biliyer pankreatitli belli özellikleri olan olgularda ERCP önerilmekte acil ERCP ve sfinkterotomi önerilmemektedir. Ağır biliyer pankreatitli olgularda ise acil ERCP ve sfinkterotomi önerilmektedir.

2.8.4.5. ERCP endikasyonları

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

ERCP ile patoloji gösterildikten sonra sfinkterotomi, pankreatik kanal dilatasyonu, endoprotez veya stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi gerçekleştirilebilir (66).



Resim 13. ERCP ile koledok ve sistik kanalda safra yolu taşının görüntülenmesi

2.8.5. PROGNOZ

Akut pankreatitli hastaların çoğu (%70-80) hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo gösterirken % 20-30'luk bölümünde ağır ve fatal seyirli bir klinik hakimdir. Prognozu değerlendirme açısından en çok bilinen ve en yaygın şekilde kullanılan klinik kriterler Ranson kriterleridir (tablo-3). Ranson kriterine göre skor arttıkça prognozun kötüleştiği düşünülmelidir. Ranson kriterlerinden bir veya iki kritere sahip olan olgular hafif gruba girer ve %0.9 mortalite gösterir. Üç veya dört kritere sahip olgularda mortalite %16, beşveya alt kritere sahip olanlarda ise mortalite % 40, altıdan fazla kritere sahip olgularda ise %100 olarak kabul edilmektedir. Sistem hastalığın şiddetini değerlendirmede bir ölçüde başarılı olsa da, kriterlerin sayısının çokluğu, değerlendirme için 48 saatlik süre gerekmesi, akut ödematöz interstisyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yaplamaması ve sensitivitesinin düşük olması bu sistemin yetersizliği ve dezavantajıdır.

Amrie'nin önerdiği ve İngiltere'de kullanılan sistemde Ranson sistemindeki baz açığı, hematokrit ve sıvıkayıbıçıklanmış, yerine serum albumin düzeyinin 3.2g/dl altında olması kriteri getirilmiştir. Bunun yanında ne Ranson ne de Glasgow skoru hastanın seyri sırasında tekrar hesaplama yapma olanağı yoktur (tablo-4).

Daha kullanışlı ancak kompleks bir skorlama sistemi APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II skorudur (82) (tablo-5). APACHE II hastaneye yatışı sırasında, hastanede yatış süresince iyileşme veya kötüleşmeyi ölçmek için tekrar hesaplanabilir. Bununla birlikte yaş skoru nedeniyle yüksek skorlar ortaya çıktığı için APACHE II skoru eleştirilmektedir. Ayrıca akut pankreatitte obezitenin morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olduğunu belirten birçok çalışma olması ve BMI değerinin APACHE II'de göz ardı edilmesi skorun doğruluğu açısından bir başka olumsuz faktördür (83).

Hastanın yatışından sonraki 48 saatte elde edilen değerler hesaplandığında hastalığın şiddetini belirlemede Ranson, Glasgow ve APACHE II benzer sonuçlar vermektedir.

Tablo 3. Ranson'un Prognostik Kriterleri

Başvuru anında
Yaş > 55
WBC > 16000/mm
Glukoz > 200mg/dl
LDH > 350u/l
SGOT > 250u/l
İlk 48 saat içinde
Hematokrit düzeyinde %10 dan fazla düşme
BUN seviyesinde 5 mg/dl den fazla artış
Kalsiyum düzeyinin 8 mg/dl nin altına inmesi
PaO2 nin 60 mmHg nin altına inmesi
Baz açığının 4 mEq /L' nin üzerine çıkması
Sıvı açığının 6 L' nin üzerine çıkması

Tablo 4. Apeche-2 Skorlama Sistemi

Parametreler	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Rektal Ateş	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ort. Art. Basınç	>160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
Nabız/dk	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
Solunum/dk	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Oksijenizasyon a-) Fio2>0.5 ise PaO2	>500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b-) Fio2<0.5 ise PaO2	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
Art. Ph	>7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum K+	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Serum Na+	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Kreatinin (%mg) (ABY varsa X2)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematokrit	>60	-	50-59	46-49	30-45	-	20-29	-	<20
Lökosit	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
HC-3 (Kan gazı yoksa)	>52	41-51	-	32-40	22-31	-	18-21	15-17	<15

Tablo 5. Modifiye Amrie Kriterleri

Yaş	> 55
Lökosit	> 15000/ mm3
BUN	> 45 mg/dL
Glukoz	> 180 mg/dL
Albümin	< 3.2 g/dL
Kalsiyum	< 8 mg/dL
PaO2	< 60 mmHG
LDH	> 500 IU/L

2.8.6. TEDAVİ

Klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile tanının konulmasınıtakiben, akut pankreaatitli hastalarda uygulanacak en önemli tedavi, medikal tedavidir. Medikal tedavide amaç bezin dinlenmeye alınmasıyani pankreatik salgıların inhibe edilmesidir.

Ağır pankreatit tedavisinde diüretik tedaviden kaçınılmalıdır. Dolaşım düzeldiğinde ağırakut pankreatitli hastaların çoğunda inatçıkapiller geçirgenlik artmasıve doku ödemi ilekarakterize reperfüzyon hasarıgörülür. Pankreatitin hiperdinamik fazgenellikle 4-10 günsürer. Bundan sonra eğer enfeksiyon gelişmezse mikrovasküler bütünlük tekrar oluşur vehastanın diüresi kendiliğinden gelişir(51) .

Araştırmalar orta yada hafif şiddetteki pankreatitte nazogastrik dekompresyon hastalığın seyrini değiştirmede önemli olmadığınıgöstermiştir. Ancak şiddetli veya nekrotizanpankreatitli hastalarda nazogastrik dekompresyon kusmayıgidermede gereklidir. Ayrıca bu tür ağır hastalarda staz ülseri ve kanamayönlemek için H2 bloker tedavi uygulanmalıdır (51,60).

Akut pankreatitte şiddetli ağrıolabilir. Böyle durumlarda Morfin kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Morfinin oddi sfinkter tonusunu arttrarak safra stazına neden olduğuna dair bilgiler pratikte pek önem taşımamaktadır ve bir çok otör bunu morfin kullanımınısıngılayıcı bir faktör olarak görmemektedir (83). Eğer steatore varsa bu, pankreas ekzokrin salgısının en az %90' ının kaybedildiği anlamına gelir. Bu bulgunun diğer önemi; steatore miktarının akut pankreatitin şiddetiyle paralellik göstermesidir.

Ağır akut pankreatit bir yoğun bakım ünitesi hastasıdır. Yoğun bakım şartlarında tedavi edilmelidir. Hastaların yoğun bakım desteğine gereksinimini belirleyen temel göstergeler organ yetmezliği ve bilgisayarlıtomografide nekroz varlığıdır.

Organ yetmezlii şu şekildeözetlenebilir:

- Hipoksi ($PaO_2 < 70$)
- Hipotansiyon (sistolik tansiyon < 90)
- Üremi (kreatinin > 2)

- Gastro intestinal sistem için: 500 ml.den çok kanama olması

Görüldüğü gibi yoğun bakım desteği gereken pankreatit hastasında sıvı-elektrolit takibi çok önemlidir. Burada kullanılacak sıvının kristaloid veya kolloid olması bir fark yaratmaktadır.

Vazopressör ajanlardan dopamin, diğerlerine kıyasla daha avantajlı olduğu görülmektedir. Çünkü dopamin aynı anda periferik vasküler direnci arttırırken, renal ve pankreatik kan akımında azalmaya yol açmaktadır. Buna karşın heparin, vazopressin ve düşük molekül ağırlıklı destran belirgin bir yarar sağlamamaktadır (84).

Hastalığın seyri sırasında hipokloremi, hipokalemi ve hipokalsemi gibi hızla düzeltilmesi gereken elektrolit düzensizlikleri oldukça sık görülür. KCL, NaCL ve Ca replasmanları uygun şekilde yapılmalıdır. Ca seviyesi takiplerinde, hipoalbuminemi olup olmadığı dikkate alınmalı ve iyonize Ca seviyesi düşük ise replasman yapılmalıdır (60).

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

1997'den itibaren çok sayıda çalışma enteral nütrisyonun (EN) önemini vurgulamaya başlamıştır. EN, parenteral nutrisyon ile karşılaştırıldığında çalışmalarda güvenilir, uygulaması kolay, daha az hiperglisemi yaptığı, enfeksiyon riskinde, morbidite ve diğer tüm komplikasyonlarda azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Bunlara ilaveten EN ile akut faz cevabının iyileştiği, hastalık ciddiyetinin azaldığı sistemik inflamatuvar yanıtın (SIRS) iyileştiği, barsak devamlılığının ve bariyer fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (85, 86).

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

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

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

Sonuç olarak akut pankreatitte beslenme desteği şu şekilde özetlenebilir:

- Hafif (prognostik faktör 1-2 arası) akut pankreatitte beslenme desteğine gerek yoktur.
- Orta veya şiddetli akut pankreatitte, kardiyak ve solunumsal denge sağlandıktan sonra olabildiğince erken olarak beslenme desteği sağlanmalıdır.
- Başlangıçta, kusma ve aspirasyon riski olmadığına emin olana kadar parenteral solüsyonlar kullanılabilir. Bunlar, esansiyel yağ asidi açığını önleyici ya solüsyonlar içermelidir. Özel aminoasit formülasyonu önerilmemektedir.
- Tanı ve sağaltım amaçlı cerrahi girişim gerektiren hastalara ise beslenme jejunostomisi mutlaka konmalı, cerrahi girişim yapılmayacaksa stabilite sağlandıktan sonra Bengmark tüpü veya nasoenteral tüp yolu ile olabildiğince hızlı bir şekilde enteral beslenmeye geçilmelidir.

Bu amaçla yağlı, yüksek omega-3-ya asidi, glutamin ve argininden zengin solüsyonlar tercih edilmelidir

Pankreas ve safra yolları sterildir ve dolayısıyla tüm pankreatitler steril ortamda başlar.

İnfeksiyon olaya sonradan eklenebilir. Dolayısıyla tercih edilecek antibiyotikler tedavi edici değil, profilaktik olacak ve prensipde profilaktik antibiyoterapiyle uyumlu olacaklardır.

Enfestasyonda rol oynayan belli başlı ajanlar E. Coli (en sık), Enterobacter ve Klebsiella türleridir. Literatürde akut pankreatitte antibiyotik kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar ampicilin ile yapılmıştır, klinik olarak hiçbir etki elde edilemediği bildirilmiştir (87). Çünkü ampisilin pankreasa ve asiner hücrelere penetre olamamaktadır. O halde

pankreatite enfeksiyöz komplikasyonları önleyecek antibakteriyel ajan sadece yukarıda belirtilen etkenleri etkisizleştirmekle kalmamalı, aynı zamanda etkin doku konsantrasyonları da sağlamalıdır.

Buchler ve Beger'in 1992 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre; pankreas doku konsantrasyonu en yüksek olan antibiyotikler quinolon grubu ile imipenem başta olmak üzere carbapenemlerdir (88).

Pederzoli ve arkadaşlarının yaptıkları ve prospektif, randomize multisentrik çalışmada ise hepsinde tomografi ile ilk 72 saat içinde nekroz saptanmış 74 hasta kullanılmıştır. Bu hastalardan bir grubuna imipenem, diğer grubuna ise saline enjekte edilmiş, sonuçta; imipenemin mortalite ve organ yetmezliğini etkilemediği, ancak pankreatik ve nonpankreatik sepsiste anlamlı azalma olduğu vurgulanmıştır (89). Cefuroxim, amphotericin –D, Colistine sulfat ve norfloxacin ile yapılan randomize çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (84).

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

Pankreas ekzokrin salgısının azaltılmasında medikal tedavinin amaçlarındandır. Antikolinerjikler, kolesistokinin reseptör antagonistleri, glukagon, kalsitonin, somatostatin, peptid YY gibi ajanlarla pankreas agzokrin salgısının azaltılması önerilir (90).

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

Somatostatin enjeksiyonu deneysel pankreatit modelinde eritrosit akım hızını ve kan akımını artırır, glikoz intoleransını düzeltir, sağaltımda yardımcı olabilir. Buna karşın aktive olmuş enzimleri bloke ederek hücre hasarını artırabilir. Bu açıdan da zararlıdır ve kullanılmamalıdır. Pratik klinik kullanımda doğal somatostatin ve bunun analogu olan

Octreotid kullanılır. Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest oksijen radikal yakalayıcılarla allopürinol gibi xantin oksidaz inhibitörleri deneysel aşamada pankreatit seyri üzerinde etkili oldukları gösterilen diğer moleküllerdir (91).

Yüzyirmibir ağır pankreatitli hastayı kapsayan randomize çalışmada, Neoptoluleus ve arkadaşları konvansiyonel tıbbi tedavi grubunda ERCP ve endoskopik sfinkterotomi'nin morbiditeyi %61'den %24'e indirdiğini göstermişlerdir. Daha yakın zamanda Fan ve arkadaşları hastalarda semptomların başlamasından itibaren ilk 72 saat içinde ERCP/ES yapıldığında bilier sepsis insidansının düştüğünü göstermişlerdir. Fakat bu girişimlerin pankreas nekrozunu önlediği veya seyrini düzelttiğine dair kanıtlar yoktur. Ayrıca ERCP retrograd enjeksiyonu sırasında enfeksiyona neden olur. Büyük miktarda nekrozu olan hastalarda steril nekrozun ERCP sonrasında enfekte nekroza dönüşmesi ciddi risktir.

ERCP/ES şiddetli pankreatit olan hastalarda (Ranson>3, pankreasta nekroz, pseudokist ve abse gibi lokal komplikasyonlar gelişen), sarılık ve kolanjit gelişen hastalarda acil dekompresyon amacıyla kullanılmalıdır(51).

2.8.7. AKUT PANKREATİTTE CERRAHİ TEDAVİ

2.8.7.1. Steril Nekroz

Nekrotizan pankreatitli hastaların tedavisinde hala çözülmemiş konulardan birisi steril nekrozlu olgularda cerrahi debridmanın zamanlamasıdır. Steril nekrozun enfeksiyonunun olaya eklenmemesi için erken debridman önerenler vardır. Ancak steril pankreas nekrozunda çoğunlukla erken debridman önerilmez. Steril nekrozlu hastalar dört hafta sonunda hala ventilatöre bağımlı ise ancak o zaman cerrahi girişim ile nekrozlu dokular çıkarılmalıdır. İlk debridman esnasında tüm nekrozlu dokuların çıkarılması kalan nekrotik dokuların enfekte olma riskini önler. Steril nekrozlu hastalarda gelişen semptomların başlangıcından 6-8 hafta sonra devam eden şiddetli ağrı halinde nekroze dokuların çıkarılması kaçınılmazdır.

2.8.7.2. Enfekte Nekroz

Klinik olarak veya enfekte pankreatik nekrotik dokunun BT altında aspirasyonu ile enfeksiyon tanımlanırsa nekrozlu dokuların çıkarılması endikasyonu vardır. Enfekte

pankrea nekrozundan duvarı erimiş absesyeye kadar değişen bir spektrumda pankreas enfeksiyonu görülür.

2.8.7.3. Girişimsel Radyoloji ve Perkütan Katater Drenajı

Akut pankreatit tedavisinde girişimsel radyoloji uzmanları büyük rol oynar. BT altında yapılan aspirasyon sonucu gram boyama ve kültür analizinde bakteri pozitif bulunan hastalarda ameliyat önerilmektedir. Pankreas fistüllerini önlemek amacıyla perkütan olarak yerleştirilen drenler sıvı aspire edildikten sonra çekilir. Ayrıca belirgin olarak steril nekrozu olan hastalarda sekonder enfeksiyondan kaçınmak amacıyla drenaj önerilmez. Onbeş gramdan daha fazla nekrozu olan hastalara perkütan drenaj yerine operatif debridman yapılmalıdır.

2.8.7.4. Nekrozlu Dokuların Çıkarılması

Bursa omentalis daha kolay ulaşmak ve kolonun fleksurasının mobilizasyonu için bilateral subcostal insizyon önerilir. Kolonun altında nekroz var ise splenik ve hepatik fleksuraların mobilizasyonu gereklidir. Kolonda nekroz varsa proksimal kolostomi yapıp distal kolon chlorpactin sodium oxychlorosene solüsyonu ile yıkanabilir. Eğer duodenumda nekroz var ise pylor stapler ile kapatılıp gastrojejunostomi yapılır.

2.8.7.5. Kapalı Drenaj Lavaj-Açık Pansuman

Aşağıdaki kriterlerin varlığında açık pansuman yapılır.

1-Yapılan preoperatif BT de pankreasın %50 sinden daha fazla nekroz veya geniş peripankreatik nekroz varsa ve hepsinin temizlenemediği şüphesi mevcutsa.

2-İlk debridmanda çok miktarda nekrotik pankreas veya peripankreatik doku (200 gr dan fazla) çıkartılmışsa ve daha da bulunduğu şüphesi varsa.

3-Hasta, semptomlar başladıktan sonra canlı dokunun cansız dokudan zor ayrılacağı “erken” dönemde enfekte olduysa.

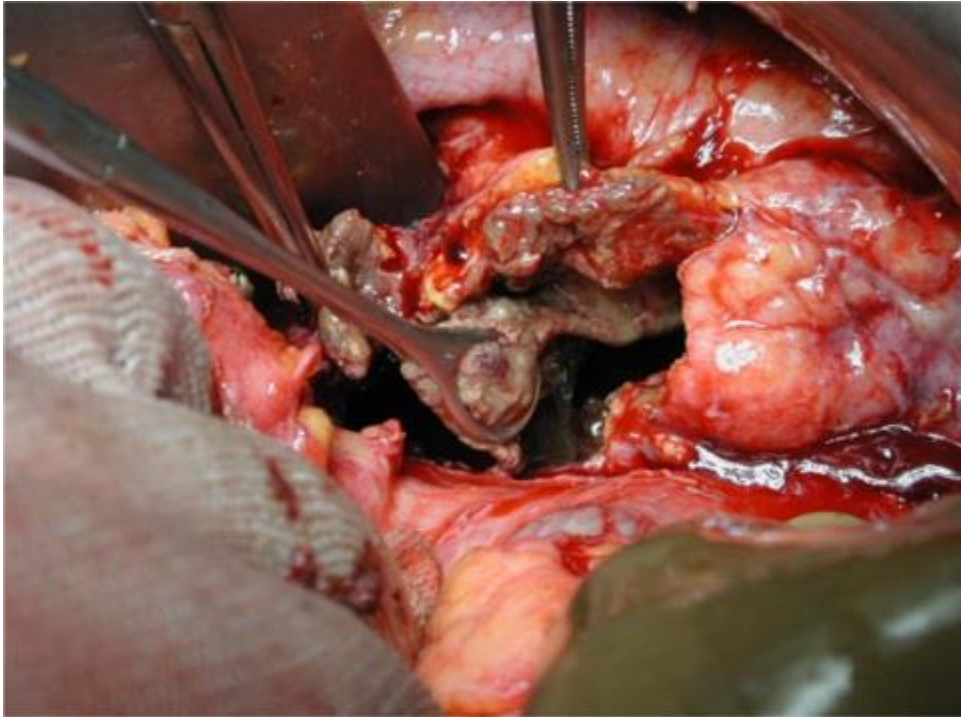
2.8.7.6. Drenaj ve irrigasyon

Chlorpactin solüsyonu ile irrigasyon için açık pansuman ve kapalı drenaj tekniklerinin her ikisinde de 2-4 adet üçlü lümenli drenler kullanılır. Irrigasyon hacmi dren

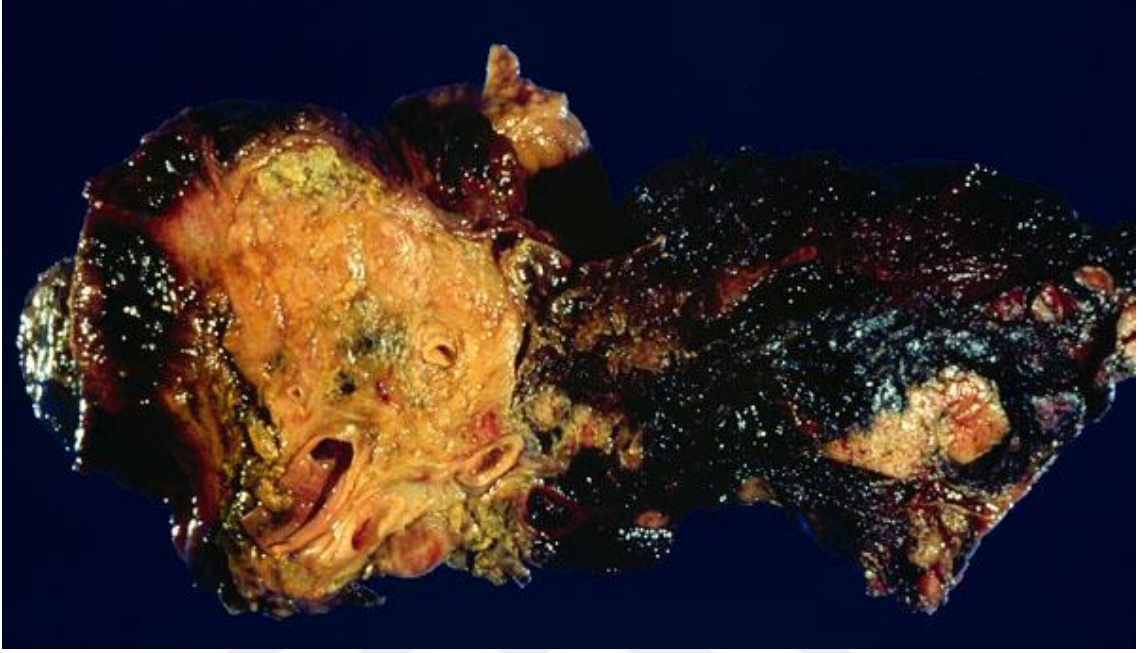
başına 250ml/saat'tir. Uzun süreli drenaj kanamaya neden olabilir. Kontrol edildiğinde dren mayisindeki amilaz düzeyleri düşükse drenler günler içinde kısaltılarak alınabilir. Eğer yüksekse büyük çaplı drenler kontrollü fistül oluşturmak amacıyla daha küçükleri ile değiştirilir.

2.8.7.7. Periton Lavajı

Nekrotizan pankreatitte, periton lavajda sitokin ve enzim içeren ve enfekte olma ihtimali bulunan asit sıvısınıyüksek miktarda boşaltan bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir. Ranson' a göre 7-10 gün süre ile lavaj morbidite ve mortaliteyi azaltır. McMahon ise 48 saatlik lavajın hiçbir etkisi olmadığınıgöstermiştir. Özellikle böbrek yetmezliği gelişen hastalarhemodiyalize gerek kalmadan periton lavajından fayda görebilirler.



Resim 14. Ödematöz pankreatit



Resim 15. Hemorajik Pankreatit

2.8.8. AKUT PANKREATİT KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİSİ

Akut pankreatitin en sık komplikasyonu psödokist oluşumudur. Alkolik pankreatitlerde daha sık rastlanan psödokistlerde fibröz duvarla çevrelenmiş pankreatik salgı ve nekrotik doku vardır. Psödokist genellikle akut atağın 2. haftasında ortaya çıkar. İdrar amilazında yükselme bu komplikasyonu akla getirmelidir. Ultrasonografi veya Bilgisayarlı Tomografi tanıda çok yardımcı olur. Aynı zamanda görüntüleme eşliğinde ince iğne aspirasyonu ve sıvıda amilaz tayini tanı koydurucudur. Spontan regrese olmayan psödokistler 6 haftanın sonunda ameliyat edilmelidir. Lokalizasyonuna göre mide, duodenum ve jejunuma internal olarak drene edilirler.

Akut pankreatitin önemli diğer komplikasyonları ise pankreas nekrozu ve abses gelişimidir.

Pankreas nekrozu bölgesel veya yaygın, yüzeysel ya da parankimal olabilir. Bu nekroz ortalama akut atağın 7-10. gününe kadar sterildir. %60 kadar enfekte olmaz.

Pankreatik abse ise genellikle geç bir komplikasyondur ve en sık akut atağın 3.-5. Haftalararasında ortaya çıkar. Pankreatik ve peripankreatik nekrozun likefikasyonu veya psödokistinenfekte olmasisonucu gelişir. Etken en sık koliform bakteriler ve klostrialardır. Perkütan veya cerrahi olarak debride edilebilir.

2.8.9. KRONİK PANKREATİT

Kronik pankreatit, pankreatik parankim kaybı ve fibroz doku oluşumuna yol açan, tekrarlayıcı tarzda, hafif ya da orta derecede pankreatik inflamasyon odakları ile karakterizedir. Hastalığın son döneminde pankreas dokusunda fibrozis ile birlikte pankreas ekzokrin ve endokrin yetersizliği ortaya çıkar (92).

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

Klinik: Klinik görünüm genellikle iki şekilde olur. Ya pankreas yetmezliğine bağlı semptomlar ya da analjeziklere dirençli ağrı olur. Sıklıkla 30-40 yaşlarında görülen kronik pankreatitin en sık belirtisi epigastrik ağrıdır. Bu ağrı bele doğru yayılır ve öne eğilmekle azalır, yemeklerle artar. Bulantı, kusma, kilo kaybı, dışkı sayısında artış ve steatore ortaya çıkar. Pankreas başına lokalize ikincil olarak koledok distaline bası gelişebilir. Safra yollarında taş olmaksızın koledokun intrapancreatik kısmında darlık gelişebilir. Hastalarda hepatik kolestazisden bilier siroza kadar varan karaciğer değişiklikleri hızla gelişebilir. Hastalarda splenik ve/veya portal vene bası veya tromboza bağlı olarak portal hipertansiyon gelişebilir (93).

Radyolojik Bulgular: Direkt karın grafisinde L2-3 vertebraların önünde kalsifikasyon saptanabilir. Baryumlu mide-duodenum grafileri antrumda itilme ve duodenal lupta genişlemeyi gösterebilir. İntravenöz kolanjiografi kronik pankreatitin koledok alt ucuna olan etkilerini saptamada yardımcı olabilir. Bu darlıklar ERCP veya PTK ile gösterilebilir. Abdominal USG ve BT özellikle psödokistlerin tanımlanmalarında çöliak aks ve superior mezenterik arterin selektif arteriografisi pankreatitin damarsal komplikasyonlarını saptamada yardımcıdır (93).

Laboratuvar Bulguları; Kronik pankreatit ile pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarında bozukluk meydana gelir. Kan ve idrar amilazı ağırlı atak sonrası yükselir. Kan glukozu çoğunlukla yüksektir. Glukoz tolerans testi diyabetik eğriyi gösterir. Serum tripsinojen düzeyinin de kronik pankreatitte düşük olduğu saptanmıştır. Kronik pankreatitte tipik biyokimyasal bulgu, pankreas enzimlerinin azalmasıdır. Her kronik pankreatitte enzimlerde azalma olur ama radyolojik bulgular olmayabilir. Ekzokrin fonksiyonların bozulmasına ikincil olarak dışkıda yağ (>5 mg/gün) ve azot (>1g/gün) itrahi artar (93).

Tedavi; Minimal fonksiyon bozukluğu, sık olmayan ağrı atakları ve normal sosyal ve iş yaşamı olanlarda alkol ve yağ alımının kısıtlanması yeterlidir. Ancak sık ve şiddetli ağrı atakları, yiyecek intolerans ve kilo kaybı olanlarda cerrahi tedavi endikedir. Safra yollarında darlıklar, piloroduodenal kompresyon, segmental portal hipertansiyon ve psödokist oluşumu cerrahi tedavi için diğer endikasyonlardır. Cerrahi tedavi hastalığın doğal gidişinde herhangi bir düzelme yapmaz, sadece semptomları (ağrı, ikter vs) geriletir, komplikasyonları geçirebilir. Kronik pankreatitte cerrahi girişimin en sık nedeni ağrı tedavisidir. Cerrahi tedavide ya drenaj girişimleri ya da hasta bölgenin rezeksiyonu uygulanır. Puestow Ameliyatı, sadece Wırsung kanal çapı belirgin olarak artmış olgulardayapılır. Pankreas ön yüzüne longitudinal bir insizyon yapılarak Wırsung ortaya konur. Buraya birjejunum ansı roux en iyi şeklinde anastomoz edilir.

Whipple Ameliyatı, pankreas başını tutan komplikasyonlu olgularda yapılır. Beger Ameliyatı, pankreas başının periampüller bölgesi rezeke edilir ve bu bölge roux-en-y şeklinde hazırlanan bir jejunum ansı ile anastomoz edilir (94).

Frey ameliyatı, pankreas ön yüzüne longitudinal bir insizyon yapılarak Wırsung ortaya konur ve tüm kanal baştan kuyruğa eksize edilir. Buraya bir jejunum ansı roux-en-y şeklinde anastomoz edilir. Parsiyel veya Total pankreatektomi, kronik pankreatitin tuttuğu bölge ya da eğer tümünü tutuyorsa tamamı eksize edilir (93, 95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Planlanan çalışmamız için Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Araştırmaları Etik Komitesinden onam alınmıştır. Bu deneysel cerrahi hayvan çalışması Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. 40 adet Wistar-Albino cinsi 250-300 gr ağırlığındaki erkek rat deneysel çalışma için her grupta 10 adet olmak üzere randomize 4 gruba ayrıldı. Deneysel protokoller Ulusal Bilimler Akademisi tarafından hazırlanan laboratuvar hayvanları bakım ve kullanma kılavuzuna(1996) göre gerçekleştirilmiştir.

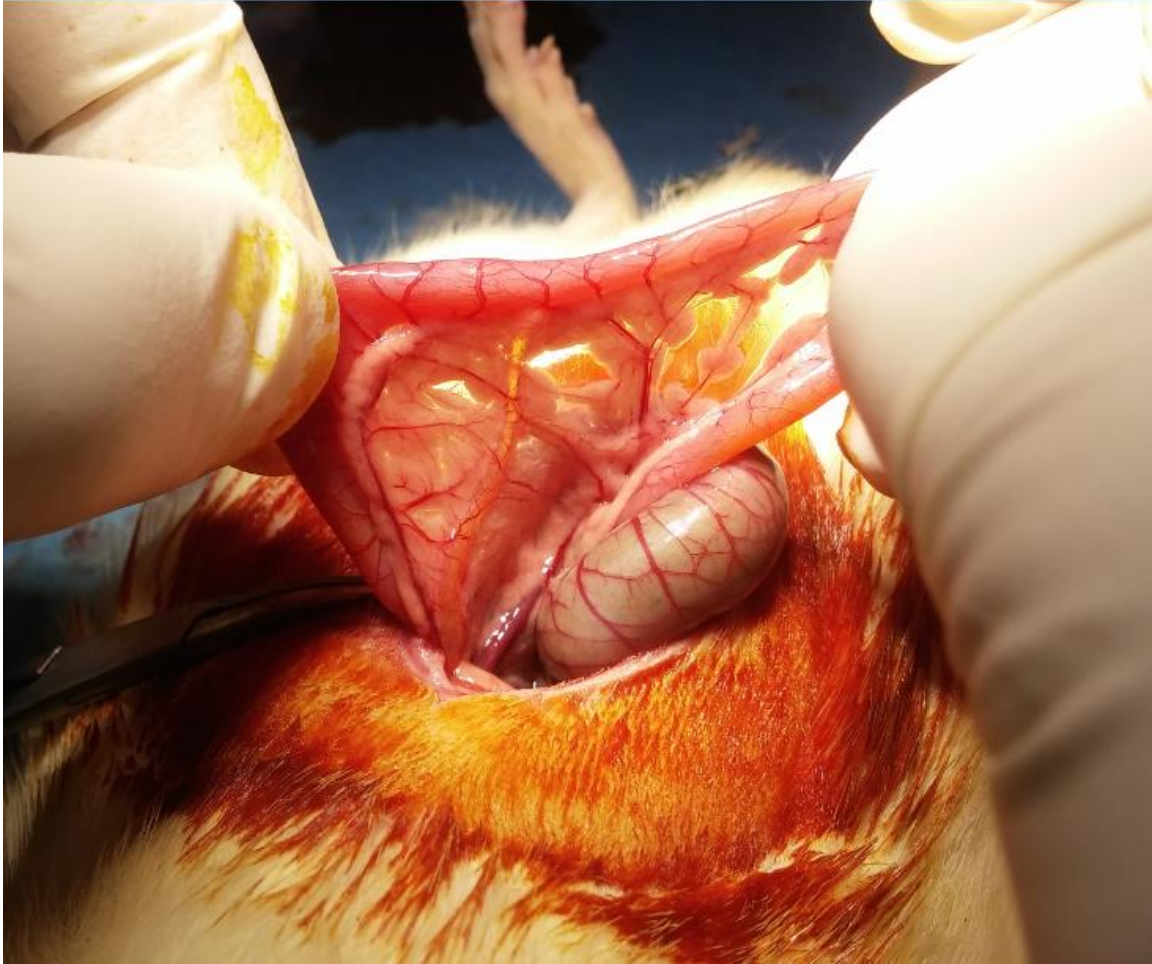
Bu ratlar 12 saat karanlık 12 saat ışık çevrimi ile standart laboratuvar koşullarında oda sıcaklığında cerrahi öncesi ve sonrasında limitsiz standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslenilmiştir. Deney prosedürü esnasında ratlar tek olacak şekilde kafeslerde tutuldu ve tüm cerrahi prosedürler steril şartlar altında gerçekleştirildi

Deney Protokolü:

Cerrahi işlem öncesinde tüm ratlar traş edilmiş ve vücut ağırlıkları kaydedilmiştir. Tüm deneyler genel anestezi altında uygulandı. Bunun için Ketaminhydrochloride 40 mg/kg ve Xylazine 5 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Kornea refleksi ve kuyruk sıkma yöntemiyle anestezi derinliği kontrol edildikten sonra tüm hayvanlara laparotomi uygulandı.

Bu deneysel modelde safra kanalı transduodenal olarak kanüle edilip, hepatik kanal bulldog klemple kapatılarak ve 30 mm Hg basınçta saline ve kontrast madde verilerek tıpkı koledok taşına bağlı staz, ödem, striktür pankreas başı tümörleri gibi papilladan akışın

engellendiği pankreatik kanala retrograd akıma neden olan durumlar ve ERCP işlemi taklit edildi.



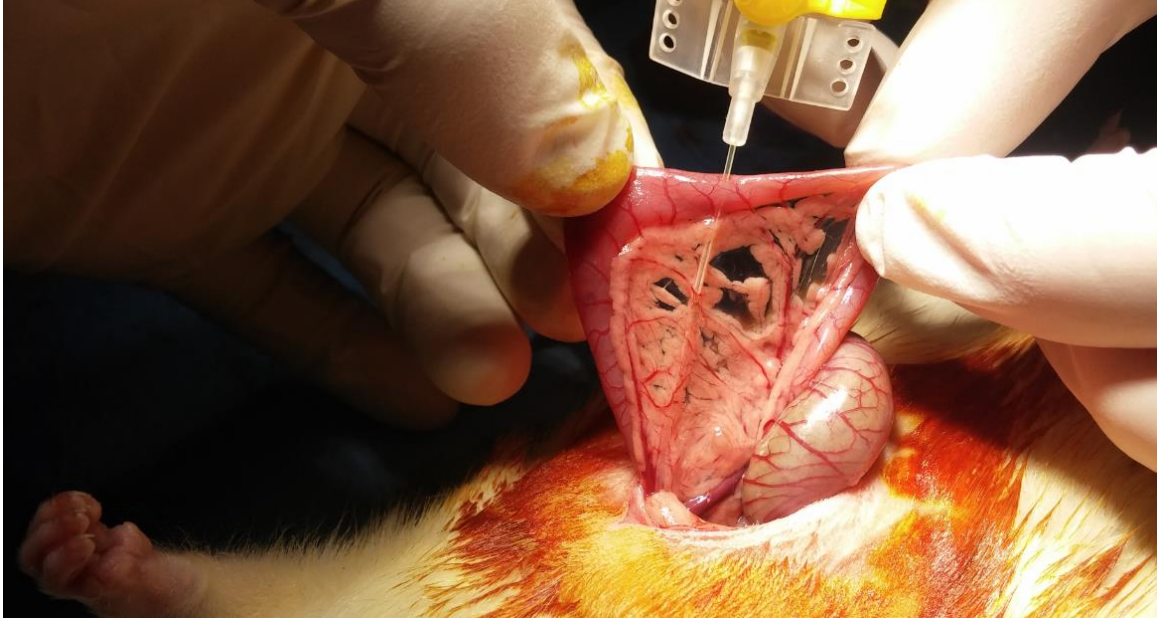
Resim 16. Sıçanlarda biliyopankreatik kanal

Literatür taraması ışığında 30 mmHg basınç en uygun basınç değeri seçildi(96). İzotonik NaCl mediflex 100 cc, %50 sulandırılmış kontrast madde ve basınç ayarlaması için pediatrik kan basıncı ölçüm cihazı kullanılmıştır. Kullanılan kontrast maddesi UltravistR 300 (Schering, Almanya) idi.

Cerrahi prosedür:

Ratların dört gruba ayrılmasını takiben: Ratların karın cildi traşlandıktan sonra povidone-iodine ile silindi. Orta hattın 5' cm lik laparotomi yapıldı ve abdominal organlar eksplere edildi. Tüm gruplarda ortak biliyopankreatik kanal 24G branül kateter kullanılarak

transduodenal kanüle edildi. Grup 2,3 ve 4' e solüsyonlar(kontrast madde ve izotonik NaCl) biliopankreatik kanal karaciğere yakın kısmından kapatılarak 30 mmHg basınç ile verildi.



Resim 17. Sıçanlarda biliopankreatik kanal kanülasyonu

Grup 1(kanülasyon grup, n=10): Bu grupta 24 G branül kateter kullanılarak biliopankreatik kanal orta hat laparotomi ile transduodenal kanüle edildi ve başka işlem yapılmadan batın kapatıldı

Grup 2(izotonik grup, n=10): Bu grupta da 24 G branül kateter ile kanülasyon yapıldıktan sonra biliopankreatik kanalın distali izotoniğin karaciğere kaçmasını engelleyecek şekilde küçük bulldog klempler ile kapatıldı. Sonrasında 0,5 cc izotonik NaCl 30 mmHg basınç ile kanala verildi

Grup 3(kontrast grup, n=10): 24 G branül kateter ile kanülasyon yapıldıktan sonra biliopankreatik kanalın distali kontrast maddenin karaciğere kaçmasını engelleyecek şekilde küçük bulldog klempler ile kapatıldı. Sonrasında 0,5 cc %50 sulandırılmış kontrast madde 30 mmHg basınçta kanala enjekte edildi

Grup 4(kontrast+izotonik NaCl grup, n=10): 24 G branül kateter ile kanülasyon yapıldıktan sonra biliopankreatik kanalın distali kontrast maddenin karaciğere kaçmasını

engelleyecek şekilde küçük bulldog kelmpler ile kapatıldı. Sonrasında 0,5 cc %50 sulandırılmış kontrast madde 30 mmHg basınçta kanala enjekte edilmesini takiben 0,5 cc izotonik NaCl 30 mmHg basınç ile irrigasyon amaçlı kanala verildi

Tüm sıçanlar işlem sonrası oda ısısına alındı. Analjezik olarak temgesic 0,05 mg/kg subkutan olarak uygulandı. 24 saat sonra eter ile anestezi altında kalplerinden heparinli enjektöre ve kuru enjektöre kan alındı. Lökosit sayısı, amilaz, kan şekeri, LDH, SGOT, CRP ve kan gazı değerleri çalışıldı. Kan alınma işleminden sonra sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilip, histopatolojik inceleme için pankreas dokuları çıkarılıp %10 formaldehit içerisinde patolojik incelemeye gönderildi.

Biyokimyasal analiz:

Tüm laboratuvar değerlendirmeleri Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Labaratuvarı ve Bakteriyoloji Labaratuvarında yapıldı. Deneklerden alınan kan örneklerinden EDTA'lı tüpe alınan kan ile lökosit sayısı, kuru tüpe alınan kan ile biyokimyasal parametreler ve CRP çalışıldı. Kuru tüpteki kan 3000 rpm/dk. hızda 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıştırıldı. Elde edilen plazmalardan serum amilazı, SGOT, LDH, kan şekeri ve CRP düzeyleri ölçüldü. Heparinli enjektöre alınan kandan ise kan gazı çalışıldı. Sonuçlar serum amilaz, SGOT, LDH; U/L, lökosit sayısı; 103 /Ul, kan şekeri düzeyi; mg/dl, CRP düzeyi; mg/L olarak verildi

Histopatolojik değerlendirme:

Histopatolojik değerlendirmeler İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesi Patoloji laboratuvarında tek uzman tarafından yapıldı. Sıçanlardan alınan pankreas dokuları %10 konsantrasyondaki formaldehitte fiksasyona alındıktan sonra parafin kesitler hazırlandı. Hematoksilen Eosin ile boyanan örnekler, ışık mikroskobu altında değerlendirilip Schmidt'in tariflediği şekilde ödem, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon açısından tek tek değerlendirilip 0 ile 4 arasındaki değerler verilerek sınıflandırıldı

PANKREAS HASARI SKORLAMA SİSTEMİ (Schmidt skarlama kriterleri)

ÖDEM

0yok

0,5interlober alanda fokal genişleme

1 interlober alanda diffuz genişleme

1,5 1 ile aynı + interlobuler alanda fokal genişleme

2 1 ile aynı + interlobuler alanda diffuz genişleme

2,5 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında fokal genişleme

3 2 ile aynı + asiner bölgelerin arasında diffuz genişleme

3,5 3 ile aynı + interselüler boşlukta fokal genişleme

3 ile aynı + interselüler boşlukta diffuz genişleme

ASİNER NEKROZ

0 yok

0,5 1-4 nekrotik hücrede fokal tutulum

1 1-4 nekrotik hücrede diffuz tutulum

1,5 1 ile aynı + 5-10 nekrotik hücrede fokal tutulum

2 5-10 nekrotik hücrede diffuz tutulum

2,5 2 ile aynı + 11-16 nekrotik hücrede fokal

3 11-16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (birleşik nekroz odağı)

3,5 3 ile aynı + >16 nekrotik hücrede fokal tutulum

4 >16 nekrotik hücrede diffuz tutulum (yaygın birleşik nekroz alanları)

HEMORAJİ VE YAĞ NEKROZU

0	yok
0,5	1 odak
1	2 odak
1,5	3 odak
2	4 odak
2,5	5 odak
3	6 odak
3,5	7 odak
4	>7 odak

İNFLAMASYON VE PERİVASKÜLER İNFİLTRASYON

0	0-1 intralobuler veya perivasküler lökosit
0,5	2-5 intralobuler veya perivasküler lökosit
1	6-10 intralobuler veya perivasküler lökosit
1,5	11-15 intralobuler veya perivasküler lökosit
2	16-20 intralobuler veya perivasküler lökosit
2,5	21-25 intralobuler veya perivasküler lökosit
3	26-30 intralobuler veya perivasküler lökosit
3,5	>30 lökosit ya da fokal mikroabse
4	>35 lökosit ya da birleşik mikroabse

Biyoistatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences programının 15'inci versiyonu kullanılmıştır (SPSS for Windows 15.0, Inc., Chicago, IL, USA). Veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi (Mean and standart deviation, Median), gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır, alt grup karşılaştırmaları ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Deneyisel cerrahi işlem esnasında ve sonrasında komplikasyon gelişmedi ve hayvan ölümü olmadı. Histopatoloji inceleme sonucunda tüm ratlarda akut pankreatit geliştiği gözlemlendi.

Gruplar arasında ağırlık bakımından homojen dağılım mevcuttu($p=0,55$).

Gruplar arasında lökosit, glukoz, Ph, PO₂, HCO₃, BE, LDH, amilaz ve AST açısından fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1). Trombosit sayısı ve CRP değerleri gruplar için benzerdi ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da CRP değerleri özellikle 3. Grupta diğer gruplara göre daha yüksekti($p>0.05$)

Tablo 6. Grupların kan laboratuvar sonuçlarının ortalamaları

Laboratory marker	Group1 mean±std median	Group2 mean±std median	Group3 mean±std median	Group4 mean±std median	KW	P value
Weight	428.6±25.29 422.5	418.3±28.46 424.5	402.2±51.99 390.5	408±45.17 424	2.109	0.550
Leukocyte	7.753±2.088 8.095	12.367±2.879 12.275	15.127±5.578 13.645	12.413±4.372 12.255	15.950	0.001
Glucose	125.5±48.34 111.5	160.3±42.22 134	206.6±39.15 206	120.5±23.83 125.5	17.871	0.000
Ph	7.233±0.45 7.232	7.338±0.79 7.316	7.308±0.76 7.341	7.339±0.52 7.344	14.481	0.002
PO2	56.92±8.72 54.5	46.46±8 48.25	24.81±8.96 24.6	41.15±18.56 34.55	23.066	0.000
HCO3	21.75±1.28 22	29.07±5 28.7	30.59±7.61 30.15	31.29±3.24 31.25	18.754	0.000
BE	10.07±2.72 9.9	3.27±5.94 2.9	4.3±7.41 3.35	5.51±3.17 5.75	12.053	0.007
Platealet	785200±93786.7 5 765000	796100±96776 .31 789000	665800±267734. 03 778000	818400±14232 0 871000	2.942	0.401
CRP	0.27±0.25 0.21	0.18±0.04 0.19	0.40±0.40 0.17	0.24±0.26 0.16	1.018	0.797
LDH	777.4±387.52 672.5	1165.5±523.76 949.5	1809.7±454.5 1946.5	1547.7±311.57 1562.5	18.881	0.000
Amylase	2602.1±1338.1 2613	4114.6±1190.8 3851	6454.8±1529.7 6609	4700.2±1693.3 4974	19.752	0.000
AST	479.3±135.5 533	748.2±126.8 711	977.5±228.6 965	800.2±310.6 733.5	21.388	0.000

Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ortalama amilaz, lökosit, pH, HCO₃, SGOT, LDH düzeyi grup 2, 3 ve 4 de grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). pO₂ ve BE değerleri Grup 1' de diğer gruplardan daha yüksek bulundu

Grup 3'de glukoz, amilaz, AST, LDH düzeyi grup 2'den yüksekken, pO₂ grup 2'de daha yüksek bulundu.

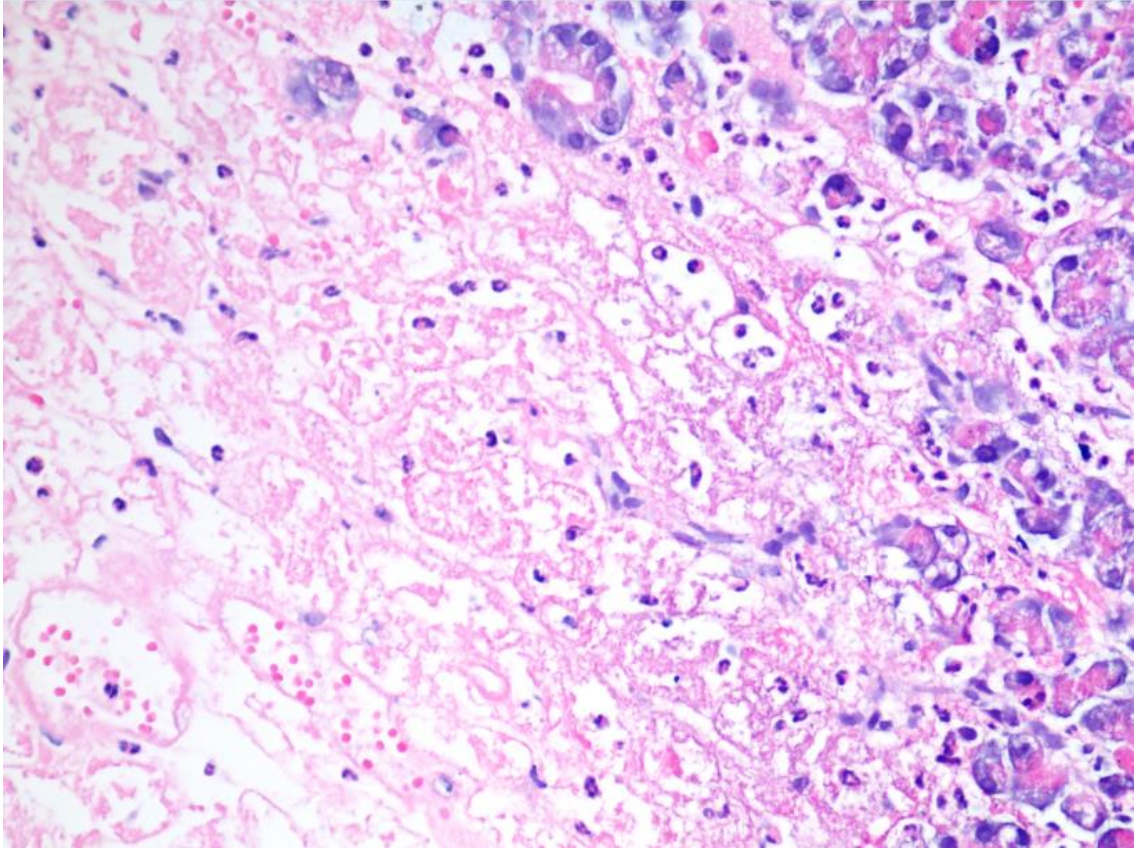
Grup 3'de glukoz ve amilaz değeri grup 4' den yüksek bulundu. pO₂ değeri grup 4'de daha yüksek bulundu.

Tablo 7. Grupların kan laboratuvar sonuçlarının karşılıklı değerlendirmesi

Groups	Weight	Leukocyte	Glucose	Ph	PO ₂	HCO ₃	BE	Platelet	CRP	LDH	Amylase	AST
Group1/ Group2	0.820	0.001	0.034	0.001	0.007	0.001	0.004	0.650	0.290	0.041	0.008	0.000
Group1/ Group3	0.112	0.001	0.002	0.015	0.000	0.001	0.028	0.496	0.970	0.001	0.000	0.000
Group1/ Group4	0.623	0.003	0.734	0.001	0.016	0.000	0.004	0.226	0.427	0.001	0.016	0.005
Group2/ Group3	0.326	0.326	0.028	0.545	0.001	0.791	0.910	0.427	0.762	0.019	0.003	0.019
Group2/ Group4	0.791	0.940	0.034	0.650	0.131	0.226	0.130	0.473	0.597	0.059	0.496	0.940
Group3/ Group4	0.545	0.496	0.000	0.405	0.016	0.596	0.226	0.112	0.649	0.059	0.028	0.082

Patolojik incelemede tüm gruplarda intertisyel ödem, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorları değerlendirildiğinde pankreatit geliştiği görüldü.

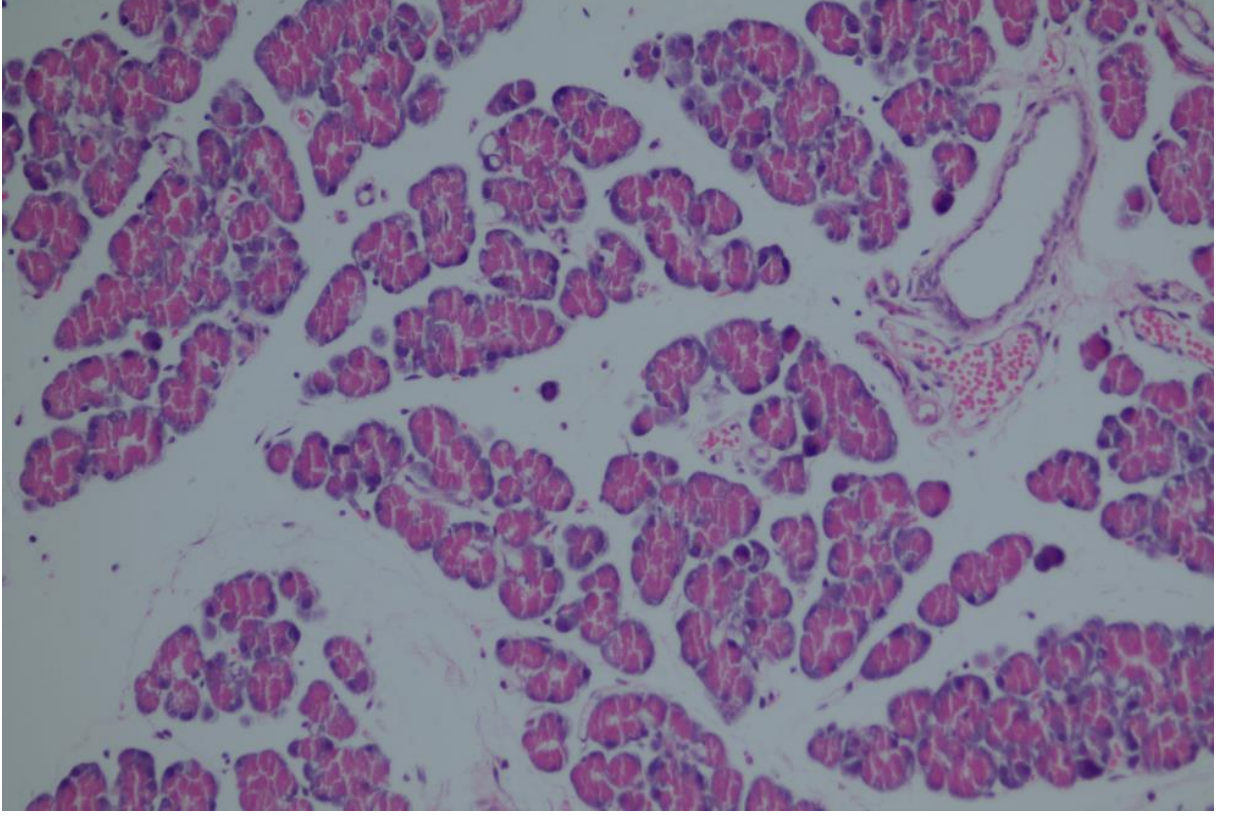
Gruplar arasında ödem, asiner nekroz, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon açısından anlamlı fark saptandı (p<0,05). Hemoraji ve yağ nekrozu açısından anlamlı fark saptanmadı.



Resim 18. Asiner nekroz alanları(400x büyütme)

Tablo 8. Grupların patolojik hasar skoru ortalamaları

Injuries	Grup1 mean±std median	Grup2 mean±std median	Grup3 mean±std median	Grup4 mean±std median	KW	P value
Edema	1.95±0.59 2	2.35±0.41 2.5	3.1±0.39 3	2.6±0.21 2.5	21.156	0.000
Acinar necrosis	1.1±0.73 1	2.45±0.76 2.5	3.2±0.88 3.25	2.2±0.94 2	18.312	0.000
Hemorrhage and fat necrosis	0.95±0.59 1	0.95±0.65 1	2.05±1.03 2.25	1.15±0.62 1	7.671	0.053
Inflammation and perivascular infiltration	1±0.91 0.75	2.75±1.03 3.25	3.4±0.80 3.75	2.95±0.55 2.75	18.598	0.000



Resim 19. İnterasiner alanda ödem(400x büyütme)

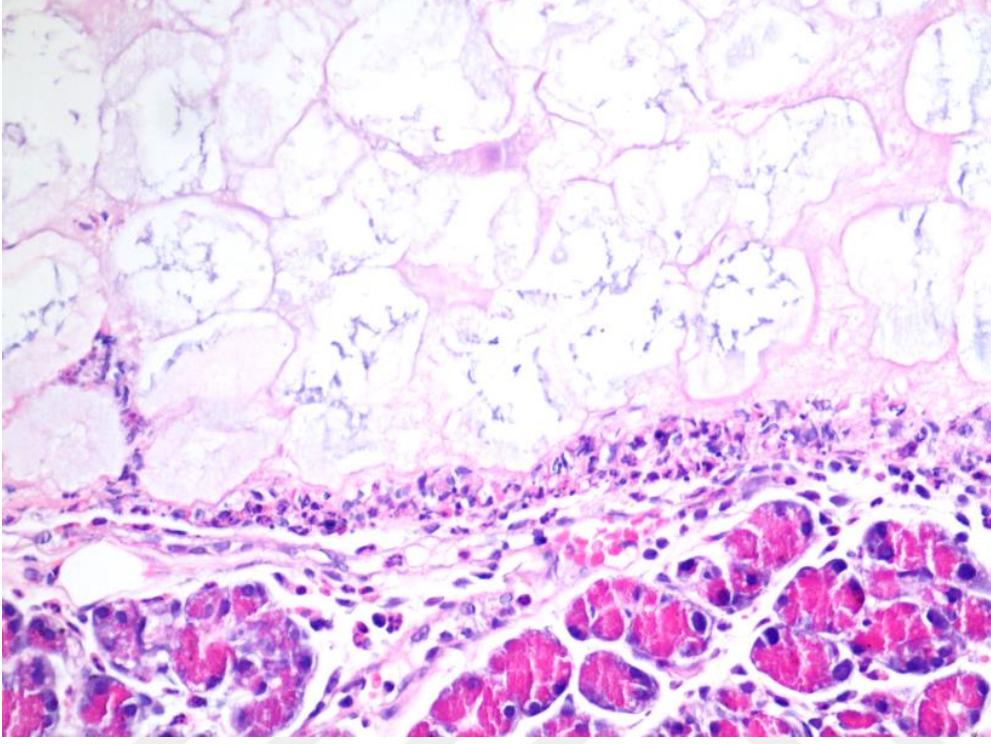
Grup 2'nin asiner nekroz, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorları grup 1 den yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grup 3'ün tüm hasar skorları (ödem, asiner nekroz, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon) grup 1'den anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$)

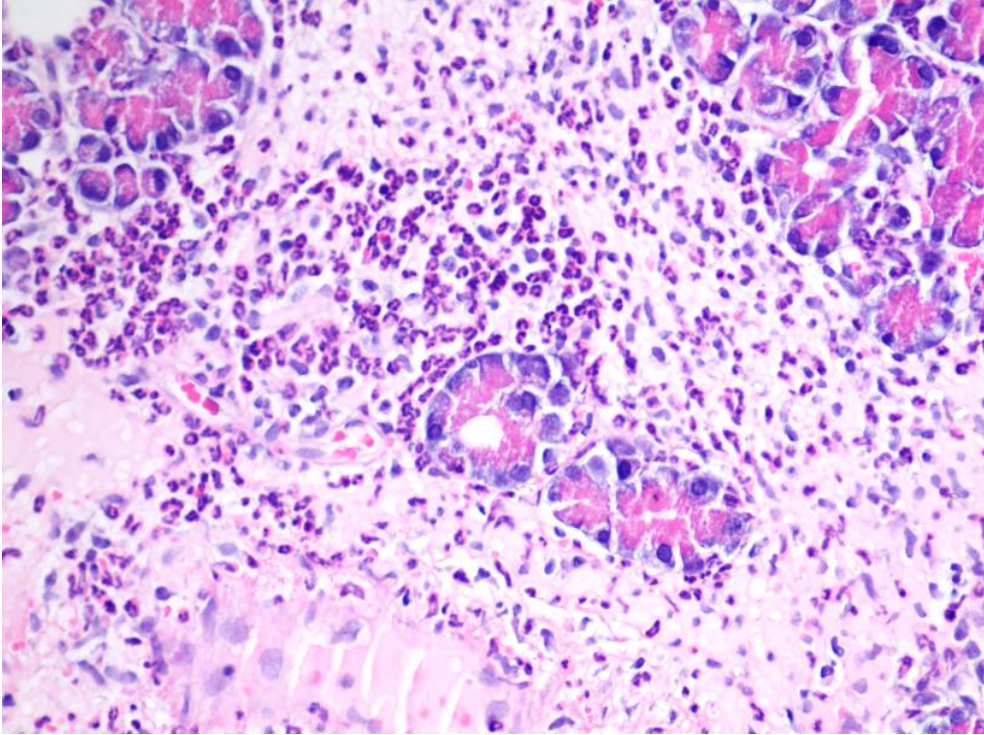
Grup 3'ün ödem, asiner nekroz, hemoraji ve yağ nekrozu skorları grup 2'den anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). İnflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorları benzer bulundu.

Grup 3'ün ödem ve asiner nekroz skorları grup 4'den yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grup 4'de ödem, asiner nekroz, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon skorları grup 1'den yüksek bulundu ($p<0,05$). Hemoraji ve yağ nekrozu skorları benzer bulundu.



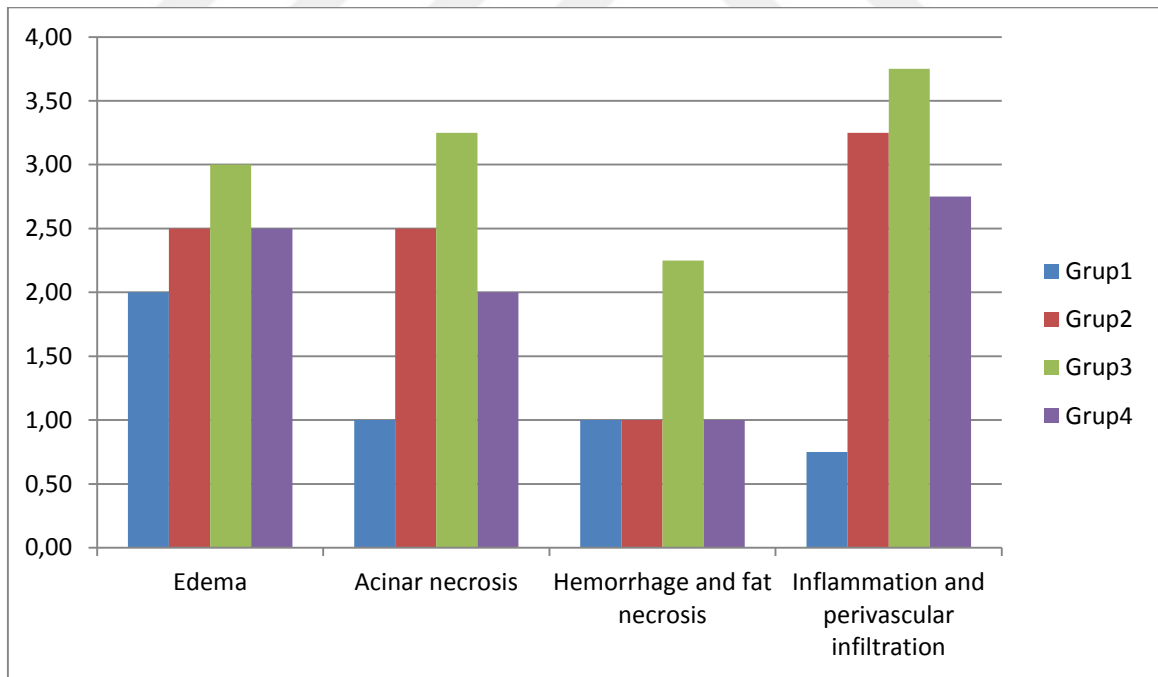
Resim 20. Normal asiniler ve Yağ nekrozu alanları(400x büyütme)



Resim 21. İnterasiner alanda yoğun nötrofilik infiltrasyon(400x büyütme)

Tablo 9. Grupların patolojik skor ortalamalarının karşılıklı değerlendirilmesi

Groups	Edema	Acinar necrosis	Hemorrhage and fat necrosis	Inflammation and perivascular infiltration
Group1 / Group2	0.133	0.002	1.000	0.003
Group1 / Group3	0.000	0.001	0.029	0.000
Group1 / Group4	0.007	0.017	0.333	0.001
Group2 / Group3	0.002	0.030	0.025	0.061
Group2 / Group4	0.112	0.576	0.414	0.876
Group3 / Group4	0.005	0.018	0.067	0.130



5. TARTIŞMA

Akut pankreatit etyolojik olarak en sık safra taşı ve alkole bağlı olmakla birlikte değişik etyolojik nedenlere bağlı olarak tam mekanizması bilinemeyen asiner hücre hasarı ve inflamatuvar medyatörlerin salınmasıyla başlayan asemptomatik, sadece enzim yüksekliği ile seyreden ve kendini sınırlayan hafif bir tablodan, kaskad şeklindeki ilerleyen reaksiyonlar sonucu systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ve tablonun ilerlemesiyle uzak organ yetersizliklerinin görüldüğü multipl organ dysfunction syndrome (MODS) tablosu ve daha da ağırlaşmasıyla ciddi ve hayatı tehdit edebilen inflamatuvar bir süreçtir. ERCP sonrasında da %0-5 oranında ölümcül ataklara sebep olabildiği bildirilmiştir(98,99,100,101).

Akut pankreatit durumunda asiner hücre hasarı sonucu pankreastan sistemik dolaşıma amilaz geçer. Amilazdaki artış klinik semptomlardan 2 ile 12 saat sonra başlar ve 12 ile 72 saatte peak yapar. Renal excretion of amylase increases at the same time and urinary concentration of amylase is increased. Komplike olmayan hastalarda birkaç gün ile haftada normal seviyelerine gelir(102, 103).

ERCP'ye bağlı komplikasyonlar arasında kanama, kolanjit, kolesistit, perforasyon ve post ERCP pankreatiti yer alır. Post ERCP pankreatiti, ERCP sonrası pankreatik tip ağrı, amilazın normalin 3 kat üstüne çıkması, ERCP de 24 saat sonrasına kadar başlaması olarak tanımlanır ve klinik olarak hafif, orta ve ağır pankreatit olarak derecelendirilir(104).

Post ERCP pankreatiti ile ilgili risk faktörlerinden hastayla ilgili olanlar genç yaş bayan hasta,SOD şüphesi, normal billurbin, önceden geçirilmiş post ERCP pankreatit veya rekürren pankreatit öyküsü, pankreatikobiliyer kanal bileşim anomalileri gibi yapısal

anatomik varyasyonlar, mevcut anemi, geçirilmiş kolesistektomidir. ERCP işlemi ile ilgili olan risk faktörleri arasında ise zor kanulasyon, çok sayıda kanulasyon girişimi, pankreatik kanal kanulasyon ve pankreatik kanal enjeksiyonu, pre-cut sphincterotomy yapılması ve deneyimsiz endoskopist gibi nedenler mevcuttur(105).

Post ERCP pankreatiti gelişimindeki mekanizmalara baktığımızda papilla veya pankreatik sfinkterin enstrümantasyona bağlı travmatik hasarı, kontrast veya salin enjeksiyonuna bağlı hidrostatik hasar, kontrast enjeksiyonuna bağlı kimyasal veya alerjik hasar, pankreatik sfinkter, safra kanalı veya ampullanın elektrocerrahi ünitesinin kullanan enstrümantasyonlara bağlı termal hasarıyla gelişen ödem veya perforasyonu sonucu pankreatik sekresyon akımının önlenmiş olması, kullanılan entrumasyonların neden olduğu kontaminasyonuna bağlı olarak intraluminal enfeksiyonlar, post ERCP pankreatiti gelişimine sebep olan mekanizmalardır(98, 106).

Post ERCP pankreatitini önlemede ise doğru hasta seçimi özellikle tanısal ERCP yerine MR-CP veya EUS yapılması, yüksek riskli hastaların önceden belirlenmesi, contrast assisted cannulation yerine guide wire cannulation uygulanması, kanulasyonda kontrast veya salinin düşük basınçta verilmesi, yüksek riskli ve defalarca pankreas kanalı kanulasyonu yapılan hastalarda pankreatik kanala stent uygulanması ve somatostatin ve protease inhibitörleri ve tek doz rektal indometazin uygulaması önerilmektedir(100, 107). Bu nedenle klinikte de yüksek riskli hastalar için post ERCP pankreatitini önlemede pankreatik stent uygulanmaktadır. Bunun etkisi enzimden zengin sıvının otodigesyona neden olmadan pankreastan drenajının sağlanmasıdır. Sofuni et al. kendi çalışmalarında pankreatik stent kullanımıyla pankreatit oranının %13.6 dan % 3.2 ye düştüğünü göstermişlerdir.(108).

Bu çalışmada ERCP sonrası pankreatite neden olabilecek faktörlerden direk papiller travma, intraduktal yüksek basınçla sebep olan saline veya kontrast maddeye bağlı kimyasal etki ve kimyasal etkinin azaltılmasında kontrast maddeden sonra salinle yıkamanın etkisini karşılaştırmalı olarak inceledik.

Sistemik verilen kontrast maddenin pankreas ve diğer organlardaki mikrovasküler yatakta hasara neden olduğu bilinmektedir. ERCP işleminde ise kontrast madde direk

common bilier kanal ve Wirsung kanalına verilmektedir. Otorlerce öne sürülen teori kontrast maddenin asiner hücreleri direkt temasla hasarladığı şeklindedir(109). Yapılan çalışmalarda high ve low osmolaritedeki kontrast madde kullanımıyla post ERCP pankreatiti gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir(110). Bu etkiyi araştırmak amacıyla çalışmamızda belli basınçta (30 mmHg) serum ve kontrast maddeyi direkt biliyopankreatik kanala verdikten sonra kontrast maddenin toksik etkisini azaltmak için serum fizyolojikle dilüsyonel amaçlı yıkama yaptık. Grup 3 te hasar skorları ve biyokimyasal belirteçler ve lökosit değerleri oldukça yüksekti. Grup 4 ve grup 2’de benzer hasar skorları, biyokimyasal değerlerin ve lökosit değerlerinin benzer olması, kontrast sonrası salinle yıkamanın pankreatik hasarı azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Akut faz rektanı olan CRP akut pankreatitin ciddiyetini değerlendirmede Ranson ve Apache skorumla sistemleriyle birlikte kullanılır(111, 112). CRP nin birçok çalışmada akut pankreatit için anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir(113).CRP düzeyi grup 3’de diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Amilaz düzeyi grup 2 ve 4 de benzer olsada grup 3’de diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekti. Diğer prognostik faktörlerden lökosit, AST ve LDH grup 3’de diğer gruplardan oldukça yüksek olmakla beraber grup 2 ve 4’ de yaklaşık olarak benzerdi. Bu da bizim hipotezimizdeki gibi kontrast madde sonrası salinle yıkamanın, kontrast maddenin kimyasal etkisine bağlı hasarı azaltmada etkili olduğunu grup 2 ve 4’deki biyokimyasal parametrelerin benzer olmasıyla doğrulamış olduk.

Histopatolojik skorlar açısından bakıldığında hasar skorları biyokimyasal parametrelerle korelasyon halindeydi ve grup 3’de tüm hasar skorları en yüksekti. Grup 2 ve 4’deki hasar skorları benzer bulundu. Bu da bizim hipotezimizdeki gibi kontrast madde sonrası salinle yıkamanın kontrast maddenin kimyasal etkisine bağlı hasarı azaltmada etkili olduğunu, özellikle grup 2 ve 4’deki histopatolojik hasar skorlarının benzer olmasıyla doğrulamış olduk.

Yine benzer şekilde biyokimyasal ve histopatolojik olarak hasar skorlarının grup 3 ve 4’de yüksek olması özellikle işlem sırasında kanala verilen salin ve kontrast maddenin

hidrostatik basıncının da hasarda ve pankreatit gelişiminde etkili olduğunu desteklemektedir.

Değişik basınç düzeylerinin ERCP sonrası pankreatite etkisi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda yüksek basınç düzeyli duktal injeksiyonla pankreas hasarı gelişiminin arttığı gösterilmiş olup, bu da intraduktal basınçtaki artışın pankreatit riskini artırdığını göstermektedir(114).



6. SONUÇLAR

Değişik etyolojik nedenlere bağlı pankreatit gelişse de direk travmatik hasar ve yüksek basınçta kanala enjekte edilen saline ve kontrast maddenin toksik etkisinin neden olduğu hasar önemli bir etyolojik nedendir. Çalışmamızda bu toksik etkiyi azaltmada kontrast sonrası salinle yıkamanın pankreatik hasarı azaltmada etkili olduğunu deneysel pankreatit modeliyle gösterdik. Bulgularımızı klinik olarak doğrulamak için prospektif randomize geniş hasta grubu üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ammann D, Warshaw AL. Acute pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. In: Le Roy H editor. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1985: p. 3993-97
2. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. In: Glazer G, Ranson JHC editor. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management. 1st ed. London: Bailliere Tindall; 1988: p. 1-36
3. Leach SD, Gorelick FS, Modlin JM. Acute pancreatitis at its centenary; The contribution of Reginald. Fitz Ann Surg 1990; 19: 779-86
4. Baron TH. Treatment of pancreatic pseudocysts, pancreatic necrosis, and pancreatic duct leaks. Gastrointest Endosc Clin N Am 2007; 17: 559-79
5. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. A lethal disease of increasing incidence. Gut 1985; 26: 724-26
6. Mora A, Perez Mateo M, Viedma JA. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. Gut 1997; 40: 794-97
7. Schoenberg MH, Buchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis. Gut 1990; 31: 1138-48
8. Korsten MA, Dlugozs JW, Saeli J, Lieber CS. Inhibition of Cathepsin B reduces the severity of experimental pancreatitis in the rat. Gastroenterol 1990; 98: 223-26

9. Schmidt SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311-16
10. Sunamura M, Sinibuya K, Yamamoto J. Early microcirculatory derangement in mild and severe pancreatitis models in mice. *Surg Today* 2001; 31: 634-42
11. Austin JL, Reber HA. Pathophysiology of acute pancreatitis. In: Howard JM editor. *Surgical Diseases Of The Pancreas*. 1 st ed. Washington: Lea & Feiberg; 1987. p. 377-85
12. Wong ECC, Burch AW, Rosenblum JL, Ladenson LH, Score MG. The clinical chemistry laboratory and pancreatitis. *Clin Chem* 1993; 39: 234-43
13. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-210
14. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 19-37
15. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Eng J Med* 1999; 340: 1412-17
16. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 1-10
17. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, Dawra R, Nishino H, Steer ML. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 105(1): 157-64
18. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms Involved in the Onset of Post-ERCP Pancreatitis. *JOP* 2002; 3(6):162-68.
19. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery*. 15th ed. W.B. Saunders Company; 1997: p. 1156-65
20. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton& Lange; 1997: p. 1899-1905

21. Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatic surgery. *Am J Surg* 2001; 182: 547-51
22. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710
23. Yavuz N, Ergüney S. Akut Pankreatitte serum elastaz 1'in tanısal ve prognostik değeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1998; 263-64
24. Puestow CB. Surgical treatment of chronic pancreatitis. *Prensa Med Argent* 1970; 57: 1332-4.
25. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure). *World J Surg* 2003; 27: 1217-30.
26. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 200: 405-43
27. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Büchler M, Limmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985; 97: 467-72
28. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. Classifications of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion* 1989; 43: 234-6
29. Bradley EL. 3rdA clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90
30. McCune WS. ERCP at thirty years: an interview with Dr. William S. McCune. *Gastrointest Endosc.* 1998; 48: 643-4

31. Acosta MJ, Rossi R, Ledesma CL. The usefulness of stool screening for diagnosing cholelithiasis in acute pancreatitis. A description of the technique. *Am J Dig Dis.* 1977; 22: 168-72
32. Classen M, Farthmann EF, Seifert E, Wurbs D. Operative and therapeutic techniques. *Clin Gastroenterol* 1978; 7: 741-63
33. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83
34. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-32
35. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtkke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42
36. Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187
37. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998
38. Koçar .H., Mas R., Ünal M.T., Özütemiz Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara 2004, p. 1-5
39. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998
40. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998
41. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992: p. 254-55

42. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985: p. 220-4
43. Kara ME. The anatomical study on the rat pancreas and its ducts with emphasis on the surgical approach. *Annals of Anatomy* 2005; 187: 105-12
44. 44.Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology. 6th ed. London: W.B. Saunders Company; 1981
45. 45.Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surgery* 1995; 82: 6-13
46. 46.Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szelagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):10-7
47. 47.Farrell J, Carr-Locke D, Garrido T, Ruymann F, Shields S, Saltzman J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant disease: indications and technical outcomes. *Endoscopy.* 2006 Dec;38(12):1246-9.
48. 48.Glockner JF. Hepatobiliary MRI: current concepts and controversies. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Apr;25(4):681-95
49. 49.Cotton PB, Lehman G, Vennes JA, Geenen JE, Russell RCG, Meyers WC. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383,93
50. 50.Freeman ML. Post-ERCP pancreatitis: Patient and technique related risk factors. *JOP* 2002; 3: 169-76
51. 51.Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. *An : Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery.* 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 116-125

52. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin N Am 1999; 79:699-709
53. Banks PA. Anfekted necrosis: morbidity and therapeutic consequences. Hepatogasroenterology 1991; 38: 116-119
54. Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. Br J Surg 1993; 80: 148-154
55. Bradley E. A clinically based clasification system for acute pancreatitis. Arch Surg 1993; 128: 586-590
56. Bradley EL, Zeppa RB: The Pancreas in textbook of surgery D.C. Sabiston (Ed) WB Saunders Co, Igaku-Shoin 13 th Edition, 1986; 1: 1170 -1187
57. O'Sullivan JN: Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, between 1940 -1969, Gastroenterology, 1972; 62: 373
58. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y. Pankreas cerrahisi 1991; 119-134
59. Yılmaz U, Gören A. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri 2th ed. 1991
60. Reber HA, Way LW: Pancreas. Current surgical diagnosis and treatment. Textbook, Lawrence W. Way, 8. edition 1988: 517 -530
61. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555
62. SCHWARTZ, Textbook, Principles of Surgery, 2005 , 8. Edition ; 1222-1296
63. Skandalakis JKE, Gray SW, et al: Surgical anatomy of the pancreas, in Howard JM, Jordan GL, Reber HA (eds): Surgical Diseases of the Pancreas. Philedelphia, Lea & Febiger, 1987, pp 11-36
64. Potts JR: Acute pancreatitis. Surg. Clin. North Am. 1988; 68: 281 -299.-----
ONUR28

65. Cameron JL: Acute pancreatitis: Surgery of the alimentary tract. Philadelphia, 1983; 4: 31-61
66. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA: Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. Ann. Surgery, 1987; 205: 123 -125
67. Police A, Wazmon K, Smolin M.. Development of gallstone pancreatitis; The role of common channel. Arch Surg 1984; 119: 1299-1300
68. Thompson S: postoperative pancreatitis. Surgery, Gynecology and Obstetrics, 1988 Nov., Vol. 167
69. Vernava A: Pancreatitis after biliary tract surgery. Arch Surg, 1987; 122: 575 - 580
70. Broe PJ: The role of ischemia in acute pancreatitis. Surgery, 1982; 91: 377 -382
71. Warshaw AL, Swanson RS: Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. Ann. Surgery. 1978; 188: 197-201
72. Sayek A. Temel Cerrahi 3. Baskı 2004 s.: 1409-1416
73. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. J Laparoendosc Surg 1994; 4: 121-125
74. Bloom SR, Polak JM. Somatostatin. British Med Jour Of Surgery 1987; 295: 288-290
75. Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterol 1991; 38: 97-100
76. Michael L, Steer, M. D. Acute necrotizing pancreatitis. Problems in general surgery 1997; 13: 145-160
77. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. Engl J Med 1993; 328: 228-231

78. Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. *Crit Car Med* 1988; 16: 89-95
79. Delorio AV, Vitale GC, Reynolds M, Larson GM. Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and ERCP. *Surg Endosc* 1995; 9: 392-396
80. De Virgillo C, Verbin C, Chang L. Gallstone pancreatitis. The role of preoperative ERCP. *Arch Surg* 1994; 219: 909-913
81. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochran Database Syst Rev* 2004;18:CD003630
82. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13: 818-829
83. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP. Obesity; an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 484-486
83. Guice KS, Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB. In: Lillemoen KD, editor. *Surgery: Acute pancreatitis. Scientific principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1997: p. 874-888
84. Tenner S, Banks PA. Acute pancreatitis: Nonsurgical management. *World J Surg* 1997;21: 143-148
85. Mc Clave SA, Grene LM, Snider HL. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 1997; 21: 14-20
86. Windsor AC, Kanwar S, Li AG. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435
87. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 265-269

88. Mithöfer K, Fernandez- Del Castillo C, Ferraro MJ. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 232-240
89. Pedrzolli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with Amipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-483
90. Dragonetti GC, Licht H, Ruban W. Pancreatitis, evaluation and treatment. *Primary Care* 1996; 23: 1993-1997
91. Arving A, Gordon C. Acute pancreatitis. *Anesth Clin North Am* 1997; 56: 1224-1228
92. Chvanov M, Petersen OH, Tepikin A. Free radicals and the pancreatic acinar cells: role in physiology and pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 2273-84
93. Sayek İ. Pankreatit. In: Sayek İ, editor. *Temel Cerrahi*. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; p. 1414-7
94. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW. Duodenum-preserving head resection in Chronic Pancreatitis changes the natural course of the disease: a single center 26-year experience. *Ann Surg* 1999; 230: 512-23
95. Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Chen HM, Chen HY, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Pancreaticoduodenectomy versus Frey's procedure for Chronic pancreatitis: Preliminary data on outcome and pancreatic function. *Surg Today* 2007; 37: 961-6
96. Tarnasky PR (2003) Mechanical prevention of post-ERCP pancreatitis by pancreatic stents: results, techniques, and indications. *JOP* 4:58-67
97. Schmidt J, Tattner DW, Lewandrowski K et al (1992) A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 215:44-56

98. Freeman ML and Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845–64.
99. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastroint Endosc* 2015;81:143–9.e9.
100. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799–815.
101. Sherman S, Lehman GA. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6:350-67.
102. 14-Yeo CJ, Cameron JL (2001) The pancreas. In: Sabiston DC (ed) *Sabiston textbook of surgery*, 16th edn. Saunders, Philadelphia, pp 1116–1125
103. Cevik Y, Kavalci C, Ozer M, et al. The role of urine trypsinogen-2 test in the differential diagnosis of acute pancreatitis in the Emergency Department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 2:125-9
104. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. *Gastrointest Endosc.* 1991 May-Jun;37(3):383-93. Review. PMID:207099
105. Rabenstein T, Fischer B, Wiessner V et al (2000) Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with lowdose anticoagulation treatment. *Endoscopy* 32:10–19
106. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:139–47.
107. Adler DG, Baron TH, Davila RE et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;62:1–8.

108. Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement stent. Sofuni A, Maguchi H, Itoi T, Katanuma A, Hisai H, Niido T, Toyota M, Fujii T, Harada Y, Takada T. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Nov;5(11):1339-46. PMID:17981247
109. Kivisaari L (1979) Contrast absorption and pancreatic inflammation following experimental ERCP. Invest Radiol 14:493–497
110. George S, Kulkarni AA, Stevens G, et al. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. Dig Dis Sci 2004; 49:503-8.
111. Gurleyik G, Cirpici OZ, Aktekin A, Saglam A. The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis. Ulus Travma Derg 2004; 10:83-8.
112. Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. Surgery 2003; 133:257-62.
113. Windsor JA, Hammodat H (2000) Metabolic management of severe acute pancreatitis. World J Surg 24:664–672
114. Haciahetoglu T, Ertekin C, Dolay K, et al. The effects of contrast agent and intraductal pressure changes on the development of pancreatitis in an ERCP model in rats. Langenbecks Arch Surg 2008; 393:367-72.