



Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal

Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

İç Hastalıkları A.B.D.

**AKUT PANKREATİTİN ŞİDDET VE PROGNOZUNU
ÖNGÖRMEDE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN'İN ROLÜ**

Dr. David OJALVO

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. FATİH BORLU

Eğitim Görevlisi

Uzm. Dr. FATİH BORLU

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

İki yıl süren bir çalışmanın sonucunda tezimi tamamlarken hocam ve tez danışmanım Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya teşekkür ediyorum. Kendisinin biz asistan hekimlerine olan sonsuz güveni ve klinik içinde sağladığı özgür ortamın değerini hep hissettim. Kendisinin geniş vizyonu, bakış açısı, mesleki birikimi benim için hep bir esin kaynağı olarak kalacaktır.

Çalışma azmiyle biz asistan hekimlere örnek olan, hem uzman büyüğüm hem de değerli dostum Uzm. Dr. Emrah Erkan MAZI ile gerçekleştirdiğimiz mesleki sohbetler yola çıkarak tez konumu belirledik ve birlikte çok emek verdik. Çalışmam süresince günün yirmi dört saatinde desteğini ortaya koyan değerli uzmanlarım, asistan ve hemşire arkadaşlarım ile klinik personelimiz oldu.

Klinik ve biyokimyasal verilere dayanan bu çalışmada, kit alımı, temini ve çalıştırılması sürecinde desteği ve ilgisiyle biyokimya kliniğinden değerli hocam Doç. Dr. Erdinç SERİN ile Uzm. Dr. Mine KARA hep yanımda oldular. Biyokimya kliniğinin değerleri uzman ve asistan doktorları ile personelinin çok emeği geçti.

Çalışma süresince acil tıp kliniği ile yakın bir iletişimimiz ve çalışmamız oldu. Oldukça yoğun çalışma tempolarının içinde destek ve ilgilerini ortaya koyan Uzm. Dr. Banu Karakuş YILMAZ, Uzm. Dr. Ertuğrul ALTINBILEK başta olmak üzere tüm acil tıp kliniğini uzman, asistan, hemşire ve personel kadrosuna yine teşekkürü borç bilirim.

Pratisyen hekim olarak gerçekleştirdiğim mecburi hizmet ve vatani görevim sonrasında başladığım uzmanlık eğitimim süresince hocalarımla, uzman büyüklerimin değerli katkı, tecrübe ve desteğinden yararlandım. Saygıdeğer hocalarımla Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, Prof. Dr. Canan ALKİM'a, Prof. Dr. Hüseyin ALKİM'a, Prof. Dr. İlyas DÖKMEYİT'a, Prof. Dr. Mehmet Şükrü ERTÜRK'e, Prof. Dr. Kadriye ORTA KILIÇKESMEZ'e, Doç. Dr. Elbis AHBAĞ'a, Doç. Dr. Muzaffer BAŞAK'a, Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK'e, Doç. Dr. Yener KOÇ'a, Doç. Dr. Hüseyin

ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Uğur TEMEL'e, Uzm. Dr. Seval AKPINAR'a, Uzm. Dr. Gökhan AKSAN'a, Uzm. Dr. Fatma AYDOĞAN'a, Uzm. Dr. Betül BALABAN'a, Uzm. Dr. Muhammet Masum CANAT'a, Uzm. Dr. Gökhan ÇETİNKAL'a, Uzm. Dr. Arzu ER'e, Uzm. Dr. Alper GÜNDÜZ'e, Uzm. Dr. Ahmet GÜRDAL'a, Uzm. Dr. Aysun HALLAÇOĞLU'na, Uzm. Dr. Ahmad Aziz HAMİDİ'ye, Uzm. Dr. TURGUN HAMİT'e, Uzm. Dr. Füsun HELVACI'ya, Uzm. Dr. Kudret KESKİN'e, Uzm. Dr. Hakan KILCI'ye, Uzm. Dr. Ali Rıza KÖKSAL'a, Uzm. Dr. İdris KUZU'ya, Uzm. Dr. Ahsen ÖNCÜL'e, Uzm. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK'e, Uzm. Dr. Tamer SAKACI'ya, Uzm. Dr. Dilek Yıldız SEVGİ'ye, Uzm. Dr. Serhat SIĞIRCI'ya, Uzm. Dr. Mutlu Çağan SÜMERKAN'a, Uzm. Dr. Nuray UZUN'a, Uzm. Dr. Sezai Süleyman YILDIZ'a ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi'nden Doç. Dr. Sibel YURT'a, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Hrisi BAHAR'a, Prof. Dr. İzzet FRESKO'ya, Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Yrd. Doç. Dr. Cem ERÇALIK'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	x
RESİM LİSTESİ	xi
ALGORİTMA LİSTESİ	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreasın klinik anatomisi	3
2.1.1. Duktal anatomi	4
2.1.2. Nörovasküler yapı	5
2.2. Patogenez	5
2.3. Hayvan modelleri	5
2.4. Başlatıcı olay	6
2.4.1. Alkol ile tetiklenen pankreatit	6
2.4.2. Safra taşları	6
2.4.3. Hiperlipidemi ile tetiklenen pankreatit	7
2.4.4. Herediter pankreatitte genetik mutasyonlar	7
2.4.5. Kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR) gen mutasyonu	7
2.5. Erken akut değişiklikler	8
2.5.1. Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu	8
2.5.2. Mikrosirkülasyon hasarı	9
2.5.3. Lökosit kemoatraksiyonu, sitokin salınımı ve oksidatif stres	10
2.6. Sistemik Yanıt	11

2.6.1. Bakteriyel translokasyon.....	11
2.6.2. Nükleer faktör kappa B (NFkB) aktivasyonu	12
2.7. Patoloji	13
3. AKUT PANKREATİTTE KLİNİK.....	15
3.1. Etiyoloji.....	15
3.1.1. Mekanik ampüller obstrüksiyon	15
3.1.2. Safra taşları	15
3.1.3. Safra çamuru ve mikrolitiazis	16
3.1.4. Diğer mekanik obstrüksiyon nedenleri	17
3.1.5. Alkol	17
3.1.6. Sigara	17
3.1.7. Hipertrigliseridemi	18
3.1.8. Post-ERCP	18
3.1.9. Hiperkalsemi	18
3.1.10. Genetik Mutasyonlar	19
3.1.11. İlaçlar.....	19
3.1.12. Enfeksiyonlar ve Toksinler	20
3.1.13. Travma	21
3.1.14. Pankreas divisum	21
3.1.15. İdiyopatik	21
3.1.16. Diğer nedenler	22
3.2. Klinik özellikler	22
3.2.1. Belirti ve bulgular	22
3.2.2. Fizik muayene.....	23
3.2.3. Laboratuvar bulgular.....	25
3.2.4. Pankreatik enzimler ve ürünler	25

3.2.4.1.	Serum amilazı	25
3.2.4.2.	Serum lipazı	26
3.2.4.3.	Diğer enzimler ve ürünler	26
3.2.5.	İmmün aktivasyonun belirteçleri	27
3.2.6.	Diğer laboratuvar bulgular	27
3.3.	Görüntüleme	27
3.3.1.	Abdomen ve göğüs radyografisi	27
3.3.2.	Abdomen ultrasonografisi	27
3.3.3.	Bilgisayarlı abdomen tomografisi	28
3.3.4.	Magnetik rezonans görüntüleme	29
3.4.	Ayırıcı tanı	30
3.4.1.	Peptik ülser hastalığı	31
3.4.2.	Koledokolitiazis ve kolanjit	31
3.4.3.	Kolesistit	31
3.4.4.	Visseral perforasyon	31
3.4.5.	İntestinal obstrüksiyon	32
3.4.6.	Mezenter iskemi	32
3.4.7.	Hepatit	32
3.5.	Prognoz ve komplikasyonlar	32
3.5.1.	Hastalığın seyri	33
3.5.2.	Lokal komplikasyonlar	33
3.5.3.	Sistemik komplikasyonlar	35
3.5.4.	Organ hasarı	36
3.6.	Akut pankreatitte tedavi yönetimi	36
3.6.1.	Hastalık şiddetinin belirlenmesi	36
3.6.2.	Monitörize yoğun bakım ünitesi endikasyonları	37

3.6.3. Geleneksel tedavi	38
3.6.4. Sıvı tedavisi.....	38
3.6.5. Ağrı kontrolü.....	40
3.6.6. İzlem	41
3.6.7. Nutrisyon.....	41
3.6.7.1. Oral beslenme	42
3.6.7.2. Enteral beslenme	42
3.6.7.3. Parenteral beslenme.....	44
3.6.8. Antibiyotikler	44
3.6.9. Pentoksifilin	45
3.6.10. Antifungaller	45
3.6.11. Proteaz inhibitörleri.....	45
3.7. Komplikasyonların tedavisi	45
3.7.1. Lokal komplikasyonlar	45
3.7.1.1. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu.....	46
3.7.1.2. Pankreatik psödokist.....	46
3.7.1.3. Akut nekrotik koleksiyon ve duvar sınırlı nekroz	46
3.7.2. Peripankreatik vasküler komplikasyonlar	50
3.7.2.1. Splanknik venöz tromboz	50
3.7.2.2. Psödoanevrizma.....	50
3.7.2.3. Adominal kompartman sendromu	50
3.7.3. Sistemik komplikasyonlar.....	50
3.8. Altta yatan predispozan nedenlerin tedavisi	51
3.8.1. Biliyer pankreatit	51
3.8.1.1. Endoskopik retrogard kolanjiopankreatografi	51
3.8.1.2. Kolesistektomi	52

3.8.2. Safra çamuru	53
3.8.3. Hiperkalsemi	53
3.8.4. Hipertrigliseridemi	53
3.8.4.1. Konvansiyonel tedavi	56
3.8.4.2. Aferez	56
3.8.4.3. İnsülin	57
3.8.4.4. İnsülin ve heparin	58
3.8.4.5. Antihiperlipidemik tedavi.....	59
3.8.4.6. Uzun dönem tedavi.....	59
4. AKUT PANKREATİTİN ŞİDDETİNİN ÖNGÖRÜLMESİ.....	60
4.1. Klinik öngörüler	60
4.1.1. Klinik değerlendirme	60
4.1.2. İleri yaş.....	60
4.1.3. Cinsiyet	61
4.1.4. Alkolik pankreatit	61
4.1.5. Hastaneye başvurunun zamanlanması	61
4.1.6. Obezite	61
4.1.7. Organ yetmezliği.....	61
4.2. Laboratuvar ve radyolojik perdictörler	62
4.2.1. Hemokonsantrasyon.....	62
4.2.2. C-reaktif protein.....	62
4.2.3. Kan üre nitrojeni	62
4.2.4. Serum kreatinini.....	62
4.2.5. Diğer serum belirteçleri	63
4.2.6. Göğüs radyogramı.....	63
4.2.7. BT taramaları	64

4.2.8. MR ve MRCP	64
4.3. Skorlama sistemleri.....	65
4.3.1. Ranson kriterleri.....	65
4.3.2. APACHE II skoru	66
4.3.3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru	67
4.3.4. BISAP skoru	67
4.3.5. Organ yetmezliği temelli skorlar	67
4.3.6. BT şiddet indeksi	68
5. NÖTROFİL JELANİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL).....	70
5.1. Molekülün klinik önemi	70
5.2. Fare modelinde akut pankreatit ve NGAL	71
6. MATERYAL METOD.....	73
6.1. Hasta popülasyonu	73
6.2. Laboratuvar testler	74
6.3. İstatistiksel yöntem.....	74
7. BULGULAR	75
8. TARTIŞMA.....	82
9. SONUÇ	87
10. KAYNAKLAR.....	88

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut pankreatitin etyolojisi	15
Tablo 2. Hiperamilazeminin ayırıcı tanısı	25
Tablo 3. Yüksek serum lipazı ile ilişkili durumlar	26
Tablo 4. Organ disfonksiyonunu belirlemede Modifiye Marshall skora sistemi ...	36
Tablo 5. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) tanımlayıcı özellikleri	37
Tablo 6. Akut pankreatitin şiddetinin öngörülmesinden Ranson kriterleri	66
Tablo 7. Akut pankreatitte BT şiddet indeksi (Baltazar Skoru)	68
Tablo 8. Çalışmadaki hastaların akut pankreatit etyolojisi (Ranson kriterlerine göre sınıflandırılmış gruplar).....	75
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun genel karşılaştırılması	76
Tablo 10. Yaş, BKI, başvuru esnasındaki WBC, CRP ve NGAL değerleri akut pankreatit gruplarında kontrol grubuna göre karşılaştırılması (Ranson kriterlerine göre).....	77
Tablo 11. Yaş ve BKI, ŞAP grubunda HAP grubuna göre karşılaştırılması (Ranson kriterlerine göre).....	78
Tablo 12. BISAP skoru, CRP ve NGAL değerlerinin 48. saatinde Ranson kriterlerine göre yapılan sınıflamada hafif ve şiddetli akut pankreatit gruplarının karşılaştırılması.	78
Tablo 13. Ranson skorunun 48. saat değeriyle, Ranson skorunun geliş değeri, yaş ve beden kitle indeksi arasında korelasyonun karşılaştırılması	79
Tablo 14. Şiddetli akut pankreatiti belirlemede risk faktörlerinden oluşturulan modelde en anlamlı faktörler	79
Tablo 15. Klinik kriterlere göre hafif ve şiddetli akut pankreatit gruplarının karşılaştırılması	80
Tablo 16. Klinik kriterlere göre CRP ve NGAL'ın hafif ile şiddetli pankreatiti ayırma gücünün karşılaştırılması.....	81

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	Pankreasın anatomisi	3
Resim 2.	Retroduodenal ana safra kanalının varyasyonları.....	4
Resim 3.	Retroduodenal ana safra kanalının varyasyonları.....	13
Resim 4.	Grey Turner işareti	24
Resim 5.	Pankreatik pannikülit.....	24
Resim 6.	Akut intertisyal ödematöz pankreatitin BT taraması.....	28
Resim 7.	Peripankreatik nekrozla nekrotizan pankreatit BT taraması	29
Resim 8.	Akut intertisyal pankreatitin BT taraması	34
Resim 9.	Akut nekrotik koleksiyonun BT görüntüsü	34
Resim 10.	Enfekte pankreas nekrozuyla komplike olan akut nekrotizan pankreatitin BT taraması	35
Resim 11.	Pankreatik psödokist	46
Resim 12.	Pankreatik abse	47

ALGORİTMA LİSTESİ

Algoritma 1. Enfeksiyondan şüphe edildiğinde pankreatik nekrozun tedavisi.....	48
Algoritma 2. Hipertrigliseridemi ile ilişkili akut pankreatiti olan hastalarda tedavi algoritması	55



KISALTMALAR

AP	: Akut Pankreatit
CCK	: Kolesistokinin
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör
PSTI	: Pankreatik sekretuvar tripsin inhibitörü
SPINK1	: Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
ŞAP	: Şiddetli akut pankreatit
HAP	: Hafif akut pankreatit
BKİ	: Beden kitle indeksi
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II
BİSAP	: Akut pankreatitin şiddetinde yatak başı indeksi
ALT	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ECRP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
MR	: Magnetik rezonans
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
TAP	: Tripsinojen aktivasyon peptidi
TNF	: Tümör nekroz faktör
PMN	: Polimorfo nükleer
BT	: Bilgisayarlı tomografi
NSAİİ	: Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar

ALP	: Alkalen fosfataz
PSMVT	: Portosplenomezenterik venöz tromboz
BUN	: Kan üre nitrojeni
TPN	: Total parenteral nütrisyon
HTG	: Hipertrigliseridemi
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
SOFA	: Sepsise bağı organ yetmezliği
NGAL	: Nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin
ATN	: Akut tübüler nekroz
ABH	: Akut böbrek hasarı
ELISA	: Enzim ilintili immün test
PO2	: Parsiyel oksijen basıncı
CRP	: C-reaktif protein
WBC	: Beyaz küre sayısı
MI	: Miyokardiyal infarktüs
IL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarid
MOY	: Multi organ yetmezliği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP) pankreasın reversibl enflamasyonu olup, enflamasyon yalnızca pankreası veya pankreasla birlikte bağlantılı dokular ile uzak organları etkileyebilmektedir (1). Her yıl 100,000’de 4.9 ila 35 oranı arasında yeni akut pankreatit vakası bildirilmektedir (2). Hastanemizin acil kliniğine başvuran birçok hastada da akut pankreatit tanısı almakta ve hastalar iç hastalıkları, gastroenteroloji, genel cerrahi servisleri ile yoğun bakım ünitesinde izlenmektedir. Gerek biyokimya laboratuvarlarının kapsamlı donanımı, gerekse radyolojik taramalar ile endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) uygulanabilmesi nedeniyle, hastanemiz birçok akut pankreatit için referans merkezi olma niteliğini taşımaktadır.

Birçok Avrupa ve İskandinav ülkesinde AP insidansının, alkol tüketimindeki artış ve daha iyi tanı araçlarını kullanımına bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (3). Buna karşılık Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan geniş bir epidemiyolojik çalışmaya göre 1988’den 2003 yılına kadar akut pankreatitin genel mortalitesi %12’de %2’ye gerilemiştir (4). Akut pankreatitli hastaların yaklaşık dörtte biri şiddetli akut pankreatite (ŞAP) ilerlemektedir ve bu vakalarda hayatı tehdit eden, sistemik komplikasyonlar ve multiorgan disfonksiyonu görülebilmektedir. Diğer vakalar, genelde komplikasyon beklenmeyen hafif akut pankreatit (HAP) vakalarıdır (5, 6). Bin beş hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, akut pankreatitte mortalite %5 bulunmuştur. Bu vakaların %1,5’u HAP, %17’si ŞAP vakasıydı (7). Hospitalize olan akut pankreatit vakalarında mortalite oranı %10’a, ŞAP vakalarında %30’a kadar çıkabilmektedir (8). İleri yaş, beden kitle indeksinin (BKİ) 30 ve üzerinde olması, persistan organ hasarı (48 saatin üzerinde), akut pankreatitle birlikte akut böbrek hasarı görülmesi artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. (9, 10, 11). Özellikle şiddetli akut pankreatit vakaları göz önüne alındığında, bu hastalar doğabilecek psödokist, pankreatik nekroz ve abse nedeniyle uzun dönem takip gerektiren vakalardır. Bir pankreatit atağında etyolojik nedenlerin belirlenmesi ve tedavisi de, rekürren atakların önlenmesi ve diğer komplikasyonlar açısından öncelik taşımaktadır. Akut pankreatit atağından sonraki beş yıl içinde diyabet riski belirgin olarak artmaktadır (12). Hastalığın kısa ve uzun vadeli etkileri düşünüldüğünde, akut pankreatitin iyi tanınması ve yönetimin önemi ortadadır.

Akut pankreatit vakalarında, gerek semptomların başlangıcından sonra hastaların hospitalizasyon sürecindeki gecikmeler gerekse HAP vakalarını ŞAP vakalarından ilk

48 saat içindeki ayırmadaki zorluklar, hasta yönetimini güçleştirebilmektedir (5). Ranson, Glasgow, Akut Pankreatit'in Şiddetinde Yatakbaşı İndeksi (The Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, BISAP) ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi – II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II, APACHE-II) gibi birçok klinik multifaktöryel skorlama sistemi akut pankreatitli hastaların şiddet ve klinik sonuçlarını öngörmeye kullanılmaktadır (1, 6, 13). Skorlama sistemlerinin yanı sıra, C-reaktif protein (CRP), tripsinojen aktivasyon peptidi, interlökin-6, interlökin-18 gibi biyokimyasal markerlerin, akut pankreatitin şiddetini belirlemedeki rolü araştırılmaktadır (14, 15, 16).

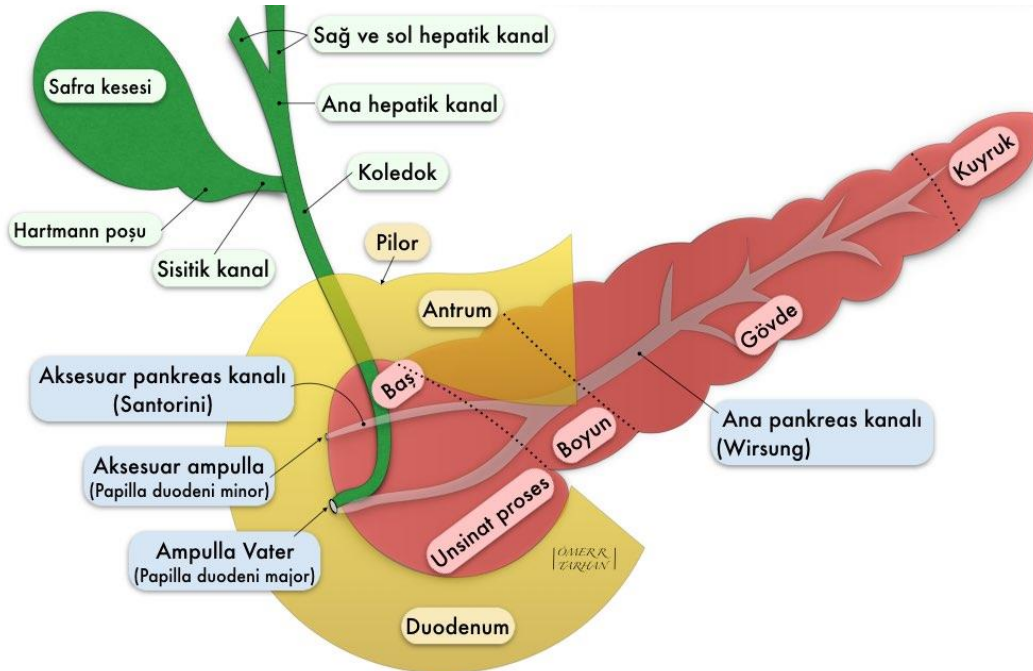
Son dönemde özellikle başvuru sırasında, 24 saatlik erken dönemde hastalığın şiddetini öngörebilecek markerlar bulmak için moleküler çalışmalar giderek artmaktadır. Akut böbrek hasarının erken belirteci olarak literatürde kabul gören nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) (17) akut pankreatit hastalarında çalışılmaya başlanmıştır. Bu tezde mevcut çalışmalardan yola çıkılarak, akut pankreatit atağı ile başvuran hastalarda serum NGAL seviyesi başvuru esnasında ve hastalık belirtilerinin başlamasından 48 saat sonrasında incelenmiştir. Çalışmada Ranson Kriterleri, BISAP skorlaması, CRP değerleri ile NGAL kıyaslanarak, bu skorlama sistemleri ile markerların pankreatitin şiddetini öngörmedeki yeri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın klinik anatomisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin bezlerin birleşiminden oluşmaktadır ve ikinci lomber vertebra seviyesinde retroperitoneumda lokalizedir. Ekzokrin pankreas salgısı enzimler, su, elektrolit ve bikarbonattan oluşmaktadır. Bu salgı Wirsung'un pankreatik kanalı aracılığıyla duodenuma ulaşmaktadır ve sindirime yardımcı olmaktadır. Endokrin sekresyonlar arasında ise insülin, glukagon ve somatostatin hormonları bulunmakta ve sırasıyla Langerhans Adacıkları, A hücreleri ve D hücrelerinde üretilmektedir. Pankreasın %90'ına kadar bir eksizyon, diyabete yol açmadan gerçekleştirilebilmektedir.

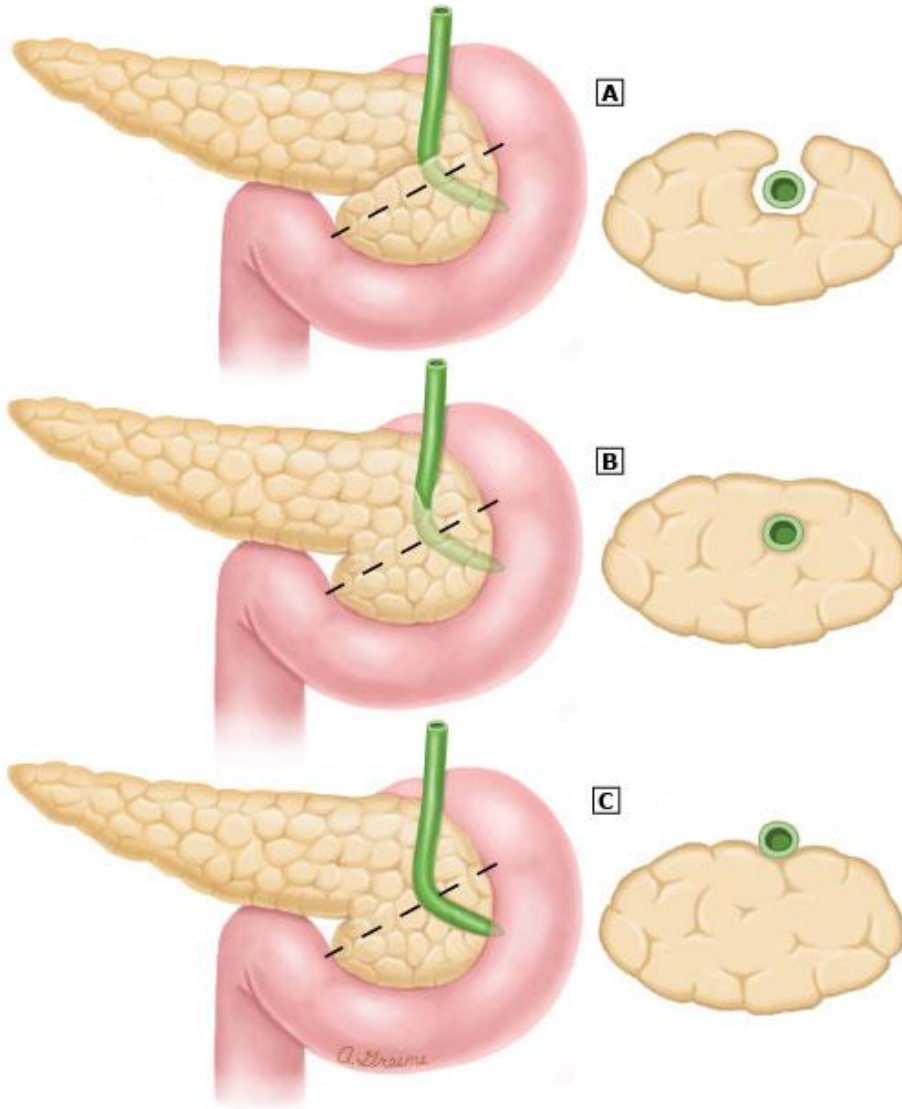
Pankreas baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş kısma ayrılmaktadır (Resim-1). Pankreas başı süperior mezenterik arterin sağında yer almaktadır. Unsinat proses başın değişken posterolateral uzantısı olup, retropankreatik damarların arkasından ve inferior vena kava ile aortanın önünden geçmektedir. Boyun kısmı superior mezenterik venlerle örtüşen kısım olarak tanımlanmaktadır. Gövde ve kuyruk bölümleri ise mezenterik damarların solunda kalmaktadır. Gövde ve kuyruk arasında anlamlı bir anatomik ayırım yoktur.



Resim 1. Pankreasın anatomisi

2.1.1. Duktal anatomi

Pankreatik kanal, bezin posterior (dorsal) bölümünde lokalizedir ve ortak safra kanalıyla birleşerek majör papilla (ampulla vateri) aracılığıyla duodenuma drene olmaktadır. Bu kanalların anatomisi değişken olabilir. Bireylerin %85'inde pankreatik kanal ve ortak safra kanalı, ortak bir kanal aracılığıyla duodenuma girmektedir. Hastaların %5'inde, her iki kanal da duodenuma, ayrı kanallar aracılığıyla aynı ampullaya girmektedir. Hastaların geriye kalan %10'unda ise, her kanal duodenuma ayrı bir ampullayla girmektedir (18). Ana safra kanalının posteriodan pankreatik dokuya girmesi de değişken olabilir (Resim-2).



Resim 2. Retroduodenal ana safra kanalının varyasyonları. (A) Kanal pankreatik dokuyla kısmen örtülüdür (B) Kanal pankreas dokusuyla tamamen örtülüdür (C) Kanal pankreasın arkasından serbestçe uzanmaktadır.

Ampulla vateri ve ortak safta kanalının intraduodenal segmentini Oddi sfinkterinin musküler fibrilleri sarmalamaktadır. Musküler fibrillerinin sirküler agregatı, koledokun sfinkteri (Boyden sfinkteri) olarak bilinmektedir ve safra akışına rezistansa karşı yüksek tutmakta, böylelikle açlık sırasında safra kesesinin dolmasına izin vermekte ve biliyer ağacın içine duodenal içeriğin reflüsünü önlemektedir. Sfinkter pankreatikus denilen ayrı bir yapı, distal pankreatik kanalı sarmaktadır. Sfinkter pankreatikusun musküler fibrilleri, koledok sfinteri ile sekiz paterni figürü yaratarak içe geçmiştir.

2.1.2. Nörovasküler yapı

Duoneum ve pankreasın arteriyel kanlanması çölyak arterden kaynaklanmaktadır. Çölyak arter, anterior ve posterior dallarıyla birlikte superior pankreatikoduoneal arterleri ve süperior mezenterik arter aracılığıyla anterior ve süperior dallarıyla birlikte inferior pankreatikoduodenal arteri sağlamaktadır. Splenik arter, pankreasın gövde ve kuyruk kısmını beslemektedir. Venöz drenaj, arterleri izleyen dallarla splenik vene ve süperior mezenterik vene açılmaktadır. Bu venler de portal vene drene olmaktadır.

Pankreas, splanknik sinirlerin sempatik dallarıyla innerve olmaktadır ve parasempatik dallar ise vagus sinirinden gelmektedir. Her iki sinir sistemi de intrapankreatik periasiner sinir plexusuna katkıda bulunmaktadır. Parasempatik dallar ekzokrin ve endokrin fonksiyonu stimüle ederken, sempatik sinirlerin inhibitör etkisi vardır.

2.2. Patogenezi

2.3. Hayvan modelleri

Akut pankreatitin patogenezi anlamak için birkaç hayvan modeli geliştirilmiştir (19). Bunlardan hiçbiri tam olarak insandaki durumla karşılaştırılmaz. Örneğin safra taşları ve alkol kötüye kullanımı insanlarda akut pankreatitin %75 nedenidir ama hayvan modelleri bu nedenleri karşılamamaktadır. Ayrıca, hayvan modellerinde pankreatiti tetiklemek için sıklıkla kullanılan, serulein ve kolinden fakir etiyonin takviyeli diyet gibi ajanlar insanlarda pankreatitin nedeni olarak tanınmamaktadır.

Bununla beraber, farklı hayvan modellerinde akut pankreatitin erken döneminde görülen yapısal ve biyokimyasal değişiklikler insanlarda da görülen AP olgularında

benzedir. Dahası insanlardaki AP vakalarında görülen klinik ve patolojik özellikler, atağı tetikleyen olaydan bağımsız olarak, çok benzerdir.

Sonuç olarak hayvan modellerindeki kısıtlayıcı faktörlere rağmen, veriler pankreatit bir kez başladığında benzer olaylar kaskatının oluştuğu ve bunun süreci başlatan olay veya birincil mekanizmadan bağımsız olduğunu önermektedir. Hayvan modelleri, tedavinin profilaktif olarak veya atağın başlamasıyla birkaç saat içinde başlamaması durumunda, bu kaskatının başarıyla durdurulamadığını göstermiştir. Bu çalışmalardan neden bazı vakaların sadece intertisyel veya ödematöz pankreatit geliştirdiği ve diğerlerinin nekrotizan hastalıkla seyrettiği net açıklanamamıştır.

2.4. Başlatıcı olay

Akut pankreatiti birkaç neden presipite etse de, predispozan faktörlere maruz kalan hastaların sadece küçük bir bölümünde hastalık görülmektedir. Safra taşları olan hastalarda sadece %3-7 (20), alkoliklerde %10'dan az (21) ve hiperkalsemisi olan az sayıda vakada (22) gelişmiştir.

Bu ajanlarda pankreatitin başlama mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

2.4.1. Alkol ile tetiklenen pankreatit

Alkol kötüye kullanımından yıllar sonrasında neden alkol-ilişkili pankreatit geliştiği açık değildir. Öte yandan birçok mekanizma önerilmiştir (23):

- Asiner hücrelerin kolesistokinine (CCK) duyarlılaşması ve zimojenlerin prematüre aktivasyonunu tetiklenmesi
- CCK etkisiyle transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kB ve aktivasyon protein-1'in aktivasyonu
- Asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitlerin oluşumu
- Koksaki virüs B3'ün toksik etkilerine karşı pankreasın duyarlılaşması
- Asetaldehit ve oksidatif strese karşılık pankreatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve kollajen ile matriks proteinlerinin artmış üretimi

2.4.2. Safra taşları

Safra taşlarının hangi mekanizma ile pankreatit atağını başlattıkları bilinmemektedir. Biliyer pankreatitte iki faktör, süreci başlatan olası neden olarak ileri

sürülmüştür: pankreatik kanala, safra taşlarının geçişi sırasında ampullanın geçici obstrüksiyonuna bağlı safra reflüsü (24) veya safra taşının geçişine bağlı olarak ampullanın taş veya taşlara sekonder tıkanması veya ödemi (25).

2.4.3. Hiperlipidemi ile tetiklenen pankreatit

Hiperlipidemide, serum trigliseridlerinden serbest yağ asitleri, pankreatik kapillerlerde pankreatik lipazın etkisiyle toksik konsantrasyonlarda salınmaktadır (26).

2.4.4. Herediter pankreatitte genetik mutasyonlar

Herediter pankreatitli hastalarda, pankreasta pankreatik zimojenerin prematüre aktivasyonuna yol açan genetik mutasyonlar akut atakların patogenetik mekanizmasında ileri sürülmüştür. Bu durum birkaç genetik mutasyona bağlı olabilir.

2.4.5. Kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (CFTR) gen mutasyonu

CFTR mutasyonunun pankreatit yapıcı mekanizması net değildir. Olası bir açıklama, mutasyonların daha konsantre ve asidik pankreatik sıvının duktal obstrüksiyonu veya değişmiş asiner hücre fonksiyonu ile ilişkili olabileceğidir.

İdiyopatik kronik ve akut rekürren pankreatitli hastalarda CFTR geninin en az bir allelinde mutasyonlar vakaların %2-37'sinde gösterilmiştir (27-30). Benzer bir oran pankreas divisum ile ilişkilendirilen rekürren Akut pankreatitli vakalarda da bulunur (29). Akut biliyer pankreatit (30) ve alkolle ilişkili kronik pankreatitlerde (yaklaşık %0-5) (29), CFTR mutasyonlarının prevalansı genel popülasyondan fazla değildir.

Bu çalışmaların diagnostik, prognostik ve terapötik etkileri açıklığa kavuşmamıştır. Pankreatitle ilgili öne sürülen pankreas divisum ve Oddi sfinkter disfonksiyonu epifenomenler olup ve altta yatan CFTR mutasyonlarının yerine öne sürülmeleri olasıdır. CFTR geniyle ilgili devam eden araştırma çalışmaları, bilinen sınırlı sayıdaki (850'den fazla mutasyon) karşılık, açıklanamayan pankreatitlerde ek mutasyonları belirleyebilir. Öte yandan mutasyon belirlenen çoğu olguda ter klor testi ve nazal potansiyel farkın normal bulunması, mutasyonların fonksiyonel anlamlılığı üzerine soruları çağrıştırmaktadır.

2.5. Erken akut değişiklikler

Ekzokrin pankreas normalde duodenuma vardıktan sonra aktiflenen birkaç çeşit sindirim enzimi üretmekte ve salgılamaktadır. Küçük miktarda tripsinojen spontan olarak aktive olmaktadır ve pankreasın aktive tripsini çabucak durdurma mekanizmaları vardır:

- İlk korunma mekanizması, pankreatik sekreatuar tripsin inhibitörü (PSTI veya SPINK1) olup tripsin aktivitesinin %20'sini bağlayıp inaktive edebilmektedir.
- İkinci korunma mekanizması, prematüre aktive olan tripsinin otolizidir. Bu mekanizmanın yokluğu hereditör pankreatitin nedeni olarak kabul edilir.
- Bir diğer savunma mekanizması, tripsini eriten ve inaktive eden mezotripsin ve enzim Y'yi içermektedir.
- Alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobulin gibi non spesifik antiprotezlar da pankreatik intertisyumda bulunmaktadır.

2.5.1. Proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu

Akut pankreatitin farklı modellerinde en erken görülen olaylardan biri sentez devam ederken, pankreatik enzimlerin sekresyonunun blokajıdır (31). Akut pankreatitin başlamasındaki ana mekanizmanın bezde otodigestif hasara yol açan bu proteolitik enzimlerin intraasiner aktivasyonu olduğu giderek kabul görmektedir. Hayvan modellerinde pankreatik destrüksiyon ve intraasiner aktivasyona yol açtığı önerilen mekanizma şu şekildedir (31):

- Pankreasta yüksek miktarda aktive tripsin oluşumuna izin veren büyük bir olay erkenden meydana gelmektedir. Tripsinojeni de içeren katepsin B ve sindirim enzimlerimi gibi lizozomal enzimlerin kolokalizasyonu, asiner hücrelerinin stabil olmayan vakuollerinde görülmektedir (32). Normal asiner hücrelerde, bu iki grup enzim Golgi ağı tarafından dikkatle ayrılmaktadır. Öte yandan erken pankreatitte, asiner vakuolde katepsin B tripsinojen aktivasyon peptidini tripsinojenden ayırmaktadır ve bu da tripsinin intrapankreatik aktivasyonuna yol açmaktadır.
- Vakouller sonrasında rüptüre olmakta ve aktive tripsin salınmaktadır.

- Pankrasın normal korunma mekanizması, büyük miktarda tripsin salınımı karşısından yetersiz kalmaktadır. Ayrıca tripsinin intrapankreatik salınımı daha fazla tripsinin ve fosfolipaz, kimotripsin ve elastaz gibi diğer pankreatik enzimlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Tripsin ayrıca kompleman, kallikrein-kinin, koagülasyon ve fibrinoliz sistemlerini de içeren diğer enzim kaskatlarını da aktive etmektedir.
- Aktif pankreas enzimlerinin intrapankreatik salınımı pankreatik otosindirime yol açmakta, hücreleri hasarlandıran güçlü bir döngü başlamakta ve böylelikle daha çok aktive enzim salınmaktadır. Yıkım bez içine ve peripankratik dokulara yayılmaktadır.

Pankreasta tripsinojen aktivasyonu, pankreatiti başlatmak için sıklıkla kullanılan bir ajan olan kolesistokininin analogu seruleinin supramaksimal stimulatuar dozunun 10 dakika içinde farelere infüzyonu ile oluşmaktadır (33). Tripsinojen aktivasyonu, asiner hücrelerde biyokimyasal veya morfolojik hasar belirginleşmeden önce başlamaktadır.

Bir in vitro model çalışmada E-6d ile (katepsin B'nin spesifik potent ve geri dönüşümsüz inhibitörü) pankreatik katepsin B'nin tam inhibisyonu serulein ilişkili tripsinojen aktivasyonunu önlediği göstermiştir (34). Bu gözlem, tripsinojen aktivasyonunda katepsin B'nin ve pankreatik sindirim enzimleri ve lizizomal hidrolazın kolokalizasyonunun önemini desteklemektedir. Ayrıca, bu gözlem katepsin B'nin tam inhibisyonunun akut pankreatitin önlenmesi veya tedavisinde olası yararını önermektedir.

Bu çalışma, katepsin B'nin yanı sıra tripsinojen otoaktivasyonunun da rolünün olduğu diğer mekanizmalarla birlikte yakın dönemde desteklenmiştir (32). İntraselüler pH azalmasının yanı sıra erken dönemde intraselüler kalsiyum konsantrasyonu da artmaktadır. Bu da tripsinojenin prematüre aktivasyonuna yol açabilir ve nükleer faktör kB'yi upregüle edip, protein-1'i aktive edebilir.

2.5.2. Mikrosirkülasyon hasarı

Pankreatik enzimlerin salınımı asinüs hücreleri kadar vasküler endoteli, intertisyumu hasarlandırmaktadır (35-37). Vazokonstrüksiyon, kapiller staz, azalmış oksijen saturasyonu ve progresif iskemi dahil mikrosirkülasyondaki değişimler akut pankreatitin deneysel modellerinde görülmüştür. Bu değişimler vasküler permabilitede

artışa ve bezde şişmeye (intertisyel veya ödematöz) yol açmaktadır. Vasküler hasar ayrıca lokal mikrosirkülatuar yetersizliğe neden olabilir ve pankreas hasarını arttırabilir.

Panreasta iskemi-perfüzyon hasarının rolü üzerine de spekülasyonlar vardır (37). Bu mekanizmaya bağlı hasar kalp, barsaklar ve iskelet kasları gibi diğer organlarda iyi tanımlanmıştır. Hasarlı dokunun reperfüzyonu ileri hasarla sonuçlanabilecek, serbest radikal ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına yol açmaktadır. Mikrosirkülasyon hasarının önemi akut pankreatitin yönetiminde, hasarı sınırlandıran agresif sıvı replasmanının önemiyle ilişkilidir.

2.5.3. Lökosit kemoatraksiyonu, sitokin salınımı ve oksidatif stres

Hayvan ve insan pankreatitlerinin erken döneminde makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin belirgin glandüler invazyonu mikroskopik ve İndium-111 işaretli lökositler kullanılarak yapılan gösterilmiştir (38, 39, 40). Kompeman aktivasyonu ve ardından C5a'nın salınımı bu inflamatuvar hücrelerin toplanmasında belirgin role sahiptir. Öte yandan C5a'nın akut pankreatitte anti-inflamatuvar etki yarattığı ve akciğer hasarıyla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır; sonuç etki açık değildir (41).

Granülosit ve makrofaj aktivasyonu, endojen antioksidan sistemlerin temizleme kapasitesini aşan proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktör, interlökin 1, 6 ve 8), araşidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, platelet-aktive edici faktör ve lökotrienler), proteolitik ve lipolitik enzimlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına yol açmaktadır. Bu maddeler pankreatik mikrosirkülasyonla etkileşime girerek vasküler permabiliteyi arttırmakta ve tromboz ile hemorajiyi indüklemekte, pankreatik nekroza yol açmaktadır.

Aktive pankreatik enzimler, mikrosirkülatuar bozulma ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı pankreatik hasarın ve nekrozun hızlı kötüleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu etkileşim bu faktörlerin tek başına pankreatite yol açmadaki rollerini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, akut pankreatitli hastaların yaklaşık %80'i sadece nekrotizan pankreatitten ziyade intertisyel pankreatit geliştirmektedir. Pankreatik hasarı sınırlandıran faktörlerin rolü henüz yeterince anlaşılamamıştır.

Deneyisel pankreatitlerde ısı şok protein, anjiotensin II, substans P ve siklooksijenaz 2 patogenetik faktör adayları olarak son dönemde tanımlanmaktadır ve ısı şok proteinleri tek koruyucu faktör olarak görülmektedir (42).

2.6. Sistemik Yanıt

Şiddetli pankreatik hasarı olan bazı hastalarda ateş, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), plevral efüzyon, renal yetersizlik, şok ve miyokard depresyonu gibi sistemik komplikasyonlar gelişmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) muhtemelen inflame pankreastan dolaşıma salınan aktive pankreatik enzimlerin (fosfolipaz, elastaz, tripsin gibi) ve sitokinlerin (tümör nekroz faktör, platelet aktive edici faktör) etkisiyle oluşmaktadır (43, 44).

- ARDS, mikrovasküler tromboza sekonder olarak geliştiği gibi, sürfaktanın majör bir komponenti olan lesitini sindiren aktive fosfolipaz A (lesitinaz) ile indüklenebilir.
- Miyokardiyal depresyonun ve şokun vazoaktif peptidler ve bir miyokardiyal depresan faktöre sekonder geliştiği düşünülmektedir.
- Akut renal hasar hipovolemi ve hipotansiyon temelinde açıklanmaktadır.
- Metabolik komplikasyonlar hipokalsemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipoglisemi ve diyabetik ketoasidozu içermektedir. Hipokalseminin patogenezi multifaktöryeldir ve kalsiyum-sabun oluşumunu, hormonal imbalansı (örneğin paratiroid hormonu, kalsitonin, glukagon), serbest yağ asidi-albümin komplekslerinin kalsiyumu bağlaması ve kalsiyumun intraselüler translokasyonunu içermektedir.

Bu sistemik komplikasyonlar nadirdir ve intertisyel pankreatitte, nekrotizan pankreatite göre çok daha az şiddetlidir. Öte yandan nekrotizan pankreatitli olguların %50'si organ hasarı geliştirmekte ve pankreatik nekrozun derecesinden veya enfekte nekrozun varlığından yola çıkılarak bu komplikasyon öngörülememektedir (44). Bir çalışmada, şiddetli akut pankreatitin patogenezinde dokudaki artmış makrofaj migrasyon inhibitör faktörü kritik bir faktör olarak sürülmüştür (45).

2.6.1. Bakteriyel translokasyon

Normal insan barsağı, immünoojik, bakteriyolojik ve morfolojik komponentleri olan karışık bir bariyer ile sistemik dolaşıma bakterilerin translokasyonunu önlemektedir. Akut pankreatitin seyrinde, barsak bariyerinin bütünlüğü bozulmakta ve lokal ve sistemik enfeksiyonlarla sonuçlanabilecek bakteri translokasyonuna yol

açmaktadır (46). Barsak bariyerindeki kırılmanın, hipovolemi ve pankreatitle indüklenmiş barsaktaki arteriyovenöz şantlara bağlı iskemi sonucunda geliştiği düşünülmektedir (47).

Akut pankreatite görülen çoğu enfeksiyon enterik organizmalara bağlı görülmektedir ve bu da kökenin gastrointestinal kanal olduğuna işaret etmektedir. Akut pankreatitli bir köpek modelinde, barsakta kolonize olan plazmid işaretli *Escherichia coli*, mezenter lenf nodlarında ve uzak bölgelerde bulunmuştur (48).

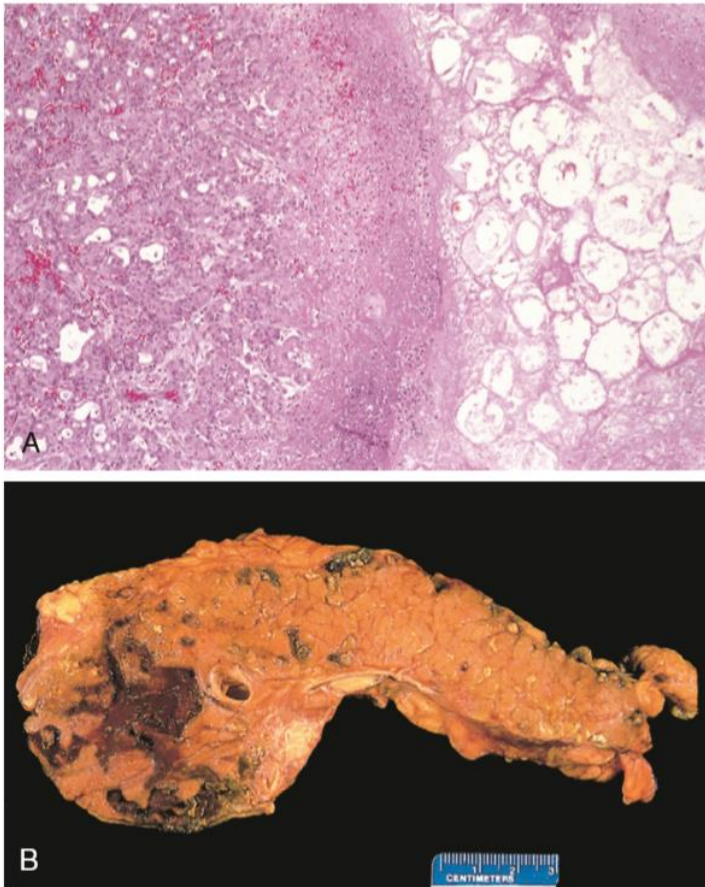
Akut pankreatite bağlı bakteriyel translokasyonun gidişatı fatal seyredebilir. Pankreatik ve peripankreatik dokularda lokal bakteriyel enfeksiyonlar, potansiyel olarak multiorgan yetmezliği ve sekelleri ile sonuçlanan şiddetli AP vakalarında yaklaşık %30 oranında görülmektedir. Sonuç olarak barsak bariyerinin fonksiyonunu sürdürmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalardaki en iyi girişimlerden biri enteral beslenmedir ki, Akut pankreatitli hayvan modellerinde azalmış bakteriyel translokasyonla ilişkilendirilmiştir ve bu girişim Akut pankreatitli insanlarda da yararlı olabilir.

2.6.2. Nükleer faktör kapp B (NFκB) aktivasyonu

Çalışmalar, tripsinojenin prematüre aktivasyonunun sadece asiner hasara katkı sağladığını önermektedir. Pankreatik ve ekstrapankreatik (sistemik) inflamatuvar yanıtta NFκB'nin etkisi daha çok anılmaktadır (49). Anormal intraselüler kalsiyum ve IL-6 artışında kalsinörin NFAT sinyali sorumlu olup, pankreatitle ilişkili akciğer hasarında anahtar medyatör görevi görmektedir. Patolojik kalsiyum sinyalinin, lizozom ve zimojenlerin kolokalizasyonun, selüler ve ekstraselüler pH değişikliklerinin rolü ve safra kanalı epitel hücrelerinin de Akut pankreatitin patogenezinde öneme sahip olduğu tanımlanmıştır. Endsoplazmik retikulum ve oksidatif stres ile birlikte defektif bir otofajik yolağın indüksiyonu, TLR4 (Araç-Benzeri Reseptör ailesi) de patogeneizde diğer önemli faktörler olarak tanımlanmıştır (50). Gram negatif bakterilerde, duvar komponenti olan lipopolisakkarid (LPS), alkol gibi diğer stresörlerin yanı sıra, pankreatitin şiddetine katkıda bulunabilir.

2.7. Patoloji

Akut pankreatitte görülen temel değişimler (a) ödeme yol açan mikrovasküler sızıntı (b) lipaz aracılığıyla yağ nekrozu (c) akut inflamatuvar reaksiyon (d) pankreatik parankimin proteolitik destrüksiyonu (e) intertisyal hemorajiye yol açan kan damarlarının yıkımıdır. Hafif vakalarda, histolojik değişimler parankim ödemi ve fokal alanlarda pankreatik madde ve peripankreatik yağın nekrozudur (Resim-3). Yağ nekrozu, yağ hücrelerinin enzimatik yıkımı sonucu oluşmaktadır. Serbestleşen yağ asitleri kalsiyum ile birleşmekte ve in situ presipite olan çözünmeyen tuzlar oluşturmaktadır. Nekrotizan pankreatit gibi daha şiddetli vakalarda, pankreatik dokunun nekrozu asiner ve duktal doku kadar Langerhans adacıklarını da etkilemektedir. Vasküler hasar pankreas parankimine hemorajiyle sonuçlanmaktadır. Makroskobik olarak, tebeşirimsi sarı-beyaz yağ nekrozu odakları arasında kırmızı-siyah hemorajik alanlar görülmektedir (Resim-3).



Resim 3. Akut pankreatitin patolojisi. (A) Mikroskobik alanda yağ nekrozu bölgeleri (sağda) ve fokal pankreatik parankimal nekroz (merkezde) izlenmektedir. (B) Pankreasın longitudinal kesitinde koyu alanlar pankreastaki hemoraji göstermekte ve solgun odaksal alan peripankreatik yağ dokusundaki yağ nekrozunu (sağ üstte).

Yağ nekrozu omentum ve barsak mezenteri, hatta abdominal boşluk (örneğin subkutanöz yağ dokusu) gibi ekstrapankreatik yağ dokusunda da görülebilir. Birçok vakada periton seröz, kısmen tortulu, kahverengi-mavi sıvı ile enzimatik olarak sindirilmiş adipoz dokudan köken alan yağ globülleri içermektedir. En şiddetli vakalarda, hemorajik pankreatitte yaygın parankimal nekrozla birlikte bezde diffüz hemoraji görülebilmektedir. (51)



3. AKUT PANKREATİTTE KLİNİK

3.1. Etyoloji

Akut pankreatite yol açan etyolojideki nedenler tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akut pankreatitin etyolojisi

Mekanik nedenler	Safra taşları, safra çamuru, askariazis, periampüller divertikül, pankreatik veya periampüller kanser, ampüller stenoz, duodenal striktür veya obstrüksiyon
Toksik	Etanol, metanol, akrep venomu, organofosfat zehirlenmesi
Metabolik	Hiperlipidemi (tip I, IV, V), hiperkalsemi
İlaçlar	Didanozin, pentamidin, metronidazol, stiboglukonat, tetrasiklin, furosemid, tiyazid, sulfasalazin, 5-ASA, L-asparaginaz, azatiopirin, valproik asit, sulindak, salisilatlar, kalsiyum, östrojen
Travma	Künt veya penertan amdominal hasar, cerrahi veya ERCP (sfinkterotomi) sırasında iyatrojenik hasar
Konjenital	Koledokosel tip V?, pankreas divisium
Vasküler	İskemi, ateroembolizm, vaskülit (poliarteritis nodosa, SLE)
Diğer	Post ERCP, gebelik, renal transplantasyon, alfa-1 antitripsin eksikliği
Genetik	CTFR ve diğer genetik mutasyonlar

3.1.1. Mekanik ampüller obstrüksiyon

3.1.2. Safra taşları

Mekanik ampüller obstrüksiyon safra taşları ile oluşabilmektedir. Kolesistektomi ve ana safra kanalının taşlardan temizlenmesi, rekürrensi önlemekte ve bu da neden-sonuç ilişkisini desteklemektedir (52).

Dünyadaki birçok bölgede, vakaların %35-40’ında safra taşları (mikrolitiazis dahil) Akut pankreatitin en sık nedenidir. Öte yandan safra taşı olan hastaların sadece %3-7’si pankreatit atağı yaşamaktadır (20, 52).

Cinsiyet ve safra taşının boyutu, biliyer pankreatit için risk faktörleri olabilir. AP atağı riski, safra taşı olan erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte, kadınlarda biliyer

pankreatit insidansı, safra taşı prevalansının yüksek olmasından ötürü daha fazladır (52). Küçük safra taşları, artmış pankreatit riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Biliyer pankreatit tanısı, daha öncesinde biliyer kolik atağı yaşamış hastalarda şüphe edilmelidir. Atak sırasında laboratuvar değerler tanıya katkı sağlayabilir. Bir meta-analize göre artmış serum alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonu, AP etyolojisinde safra taşını öngörmeye en yararlı klinik parametre bulunmuştur (53). Bu derlemede, serum ALT konsantrasyonunun 150 IU/L ve üzerinde (yaklaşık üç kat artış) olması tanıda %95 pozitif prediktif değere sahipti. Aspartat aminotransferaz (AST) konsantrasyonu ALT ile yaklaşık olarak aynı derecede yararlıydı; fakat total bilirubin ve alkalın fosfataz konsantrasyonları tanıya katkı sağlamamıştı.

AP atağı yaşayan tüm hastalarda (karaciğer testlerinin yükselişinden bağımsız olarak) safra taşı, ana safra yolları taşı veya ekstrahepatik biliyer trakt obstrüksiyonunun işaretleri abdominal ultrasonografi ile araştırılmalıdır. Eğer biliyer pankreatitten şüphe ediliyor ve alkol alım öyküsü yoksa, cerrahi girişim mümkün değilse, ERCP ile papillotomi rekürrens oranını azaltacaktır (54).

3.1.3. Safra çamuru ve mikrolitiazis

Safra çamuru olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Belirgin sebep olmamakla birlikte safra çamuru, Akut pankreatiti olan hastalarda %20-40 oranında görülmektedir. Başka bir etyoloji olmadığından, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme görülen hastalarda safra çamuru Akut pankreatitin nedeni olarak şüphe edilmelidir.

Safra çamuru, safra kesesinde viskoz bir süspansiyon olup, küçük taşlar (çapı < 5 mm) içerebilir (55). Çamur, safra kesesi mukozasının karaciğer safra sıvısını modifiye etmesiyle oluşmaktadır, bu noktada karaciğer safra örnekleri tanı için yetersiz kalabilir (56). Safra çamurunun mikroskopik analizinde sıklıkla kolesterol monohidrat kristalleri veya kalsiyum bilirubin granülleri görülmektedir (57).

Safra çamuru tipik olarak fonksiyonel veya mekanik safra stazı olan hastalarda görülür; örneğin uzamış açlık ile birlikte distal kese kanalı obstrüksiyonunda veya total parenteral beslenme verildiğinde. Ayrıca, seftriakson safrada çözünürlüğü düzeyini aştığında, safra ile karışarak biliyer sistemde çamur oluşturabilir; taş oluşumu nadiren görülmektedir (58, 59). Safra hastalığı ilacın kesilmesinden sonra kaybolmaktadır.

Ultrasonda, safra kesesinde safra çamuru mobil izlenmekte, düşük-amplitüdlü eko vermekte ve gölgeyle ilişkili değildir.

3.1.4. Diğer mekanik obstrüksiyon nedenleri

Ampullada obstrüksiyona yol açan ve akut pankreatit ile ilişkili diğer nedenler biliyer askariazis (60), periampuller divertikül (61) ve pankreatik ve periampuller tümörler (62) olarak sayılabilir. Pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazmları giderek daha fazla tanı almakta ve özellikle nonalkolik yaşlı erkeklerde, akut pankreatitin nedeni olarak görülebilir.

3.1.5. Alkol

Amerika Birleşik Devletleri'nde alkol akut pankreatit vakalarının yaklaşık %30'undan sorumludur (63). Kronik alkoliklerin %10'unda klinikte akut pankreatit atakları gelişmektedir ve bu ataklar akut pankreatitin diğer nedenlerinden ayırt edilmemektedir.

Alkol, pankreatik asiner hücrelerde, akut pankreatitten sorumlu tutulan sindirim ve lizozomal enzimlerin sentezini arttırıcı yönde rol oynayabilir (64) veya asinüsün kolesistokinine duyarlılığını arttırabilir (65). Öte yandan pankreatik hasarın tam mekanizması, alkoliklerde pankreatit atağının gelişimindeki genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ve neden alkoliklerin küçük bir kısmının pankreatit geliştirdiği net değildir.

Akut alkolik pankreatitle prezente olan vakalarda altta yatan bir kronik pankreatit olabileceğine dair bir tartışma vardır. Öncelikle alkolün kronik pankreatite yol açtığı ve klinik olarak AP olan alkoliklerde altta yatan kronik bir hastalığı olduğu bilinmekteydi (66). Öte yandan, akut pankreatitli hastalarda bazı uzun süreli takip çalışmalarında, alkol kullanımının sürmesine karşılık tüm hastaların kronik pankreatite ilerlemediği gösterildi (67). Bu çalışma bazı alkoliklerin progresif olmayan akut alkolle indüklenmiş pankreatit vakaların olabileceğini önerdi (68).

3.1.6. Sigara

Son döneme kadar sigara, alkolle birlikte bir risk faktörü olarak düşünülmekteydi. Ne var ki, birçok çalışmada mekanizması açık olmamakla beraber sigara içmenin akut ve kronik pankreatitte bağımsız bir risk faktörü olduğu önerilmiştir (69, 70).

3.1.7. Hipertrigliseridemi

Serum trigliserid konsantrasyonunun 1000 mg/dl (11 mmol/L)'yi aşması AP atağını presipite edebilmektedir; fakat inflamasyonun patogenezi net değildir (26). AP vakalarında hipertrigliseridemi %1-4 oranında görülmektedir (71, 72).

Hipertrigliseridemi ile ilişkili lipoprotein metabolizmasının kalıtsal bozukluklarında çocuklarda hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit vakaları bildirilmiştir (73). Hipertrigliserideminin kazanılmış nedenleri arasında obezite, diyabetes mellitus, hipotiroidizm, gebelik, östrojen ve tamoksifen tedavisi, glukokortikoid fazlalığı, nefrotik sendrom ve beta blokerler yer almaktadır (74, 75, 76).

3.1.8. Post-ERCP

ERCP uygulanan hastaların %35-70'inde asemptomatik hiperamilazemi görülmektedir (77). Post-ERCP pankreatit tanısı genelde hiperamilazemiye eşlik eden şiddetli ısrarlı üst abdominal ağrısı, sıklıkla bulantı ve kusmayla birlikte konulmaktadır.

Diagnostik ERCP uygulanan hastaların %3'ünde, terapötik ERCP uygulanan hastaların %5'inde ve Oddi sfinkterine manometrik çalışma uygulananların %25'inde AP atağı gelişmektedir (78). Birçok strateji post-ERCP pankreatit riskini azaltabilmektedir.

3.1.9. Hiperkalsemi

Sık görülmemekle birlikte herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemi akut pankreatite neden olabilir (79, 80). Pankreatik kanalda kalsiyum depolanması ve kalsiyumun pankreatik parankimde tripsinojeni aktive etmesi önerilen mekanizmalar arasındadır (81, 82).

Hiperparatiroidizmi pankreatit ile ilişkilendiren birçok çalışma vardır. Öte yandan, hiperparatiroidizmi olan vakalarda AP insidansı düşüktür. Bir geniş seride, hiperparatiroidizmi olan 1153 hastanın sadece 17'sinde (%1.5) AP gelişmiştir (22). Ayrıca bu 17 vakanın 11'inde diğer potansiyel nedenler belirgindi ve hiperkalseminin tedavisiyle birlikte akut pankreatitin belirtileri iyileşme göstermemiştir.

Kronik hiperkalsemisi olan hastalarda düşük pankreatit insidansı diğer faktörlerin pankreatitten sorumlu tutulabileceğini (örneğin serum kalsiyumunda akut yükselmeler) düşündürmektedir. Bir deney modelinde, farelere akut kalsiyum infüzyonu

hiperamliazemiye ve doz bağımlı olarak akut pankreatitin morfolojik zedelenmesindeki karakteristik değişimlere yol açmıştır (81).

3.1.10. Genetik Mutasyonlar

Pankreatitle birçok genetik mutasyon ilişkilendirilmiştir. Pankreatitin kalıtsal formları rekürren AP olarak görülebilir ve kronik pankreatite progrese olurlar.

Kasyon tripsinojeni kodlayan kromozom 7q35'te serin proteaz 1 geninde fonksiyonel mutasyonların kazanılması, otozomal dominant kalıtsal herediter pankreatite yol açmaktadır. Kistik fibroz genindeki mutasyonlar otozomal resesif kalıtsal pankreatitle ilişkilendirilmiştir. Bir hastalık düzenleyicisi olan ve pankreatit gelişim eşiğini diğer genetik ve çevresel faktörlere göre düşürdüğü düşünülen serin proteaz inhibitörü kazal tip 1 (SPINK 1)'de görülen düşük penetrans mutasyonlar pankreatitle bağlantılı görülmüştür. Kimotripsin C'deki mutasyonlar da pankreatitlerde tanımlanmıştır (83).

3.1.11. İlaçlar

İlaçlara bağlı pankreatit nadirdir (%0.4-1.4) ve sınırlı sayıdaki veri, insidansın artabileceğini belirtmektedir (84).

İlaç ilişkili pankreatit bildirilen vaka sayısı, uygun gecikme periyonun gösterilmesi (ilacın verilmesiyle pankreatitin gelişmesi arasındaki süre) ve yeniden ilacın uygulanmasıyla reaksiyonun görülmesine göre sınıflandırılmıştır (sınıf I-IV) (85). Sınıf I ve II ilaçlar pankreatit geliştirmede en yüksek potansiyele sahiplerdir.

Birçok ilaç, ilaca bağlı pankreatitle ilişkilendirilmiştir ve bazı farklı mekanizmalar pankreatitin gelişiminde önerilmiştir (85). Bu mekanizmalar, immün reaksiyonları (örneğin 6-merkaptopürin, aminosalisilatlar, sülfonamidler), direkt toksik etkileri (örneğin diüretikler, sülfonamidler), toksik metabolit birikimini (örneğin valproik asit, didanozin, pentamidin, tetrasiklin), iskemiye (diüretikler, azatiopirin), intravasküler trombozu (östrojen) ve pankreatik sıvıda artmış viskoziteyi (diüretik ve steroidler) içermektedir.

İlaç ilişkili pankreatitlerin ayırıcı bir klinik özelliği yoktur. Yüksek kuşku düzeyi ve dikkatli bir ilaç anamnezi tanıda önem arz etmektedir. Hastalığın gelişimindeki süreç, ilaca bağlı değişmektedir. Örneğin bir ilaç başladıktan birkaç hafta sonrasında

immünolojik temelli yan etkiye bağılı olarak pankreatit atağı yapabilir ve bu vakalarda raş ile eozinofili de görülebilir. Öte yandan valproik asit, pentamidin veya didanozin alan hastalarda pankreatit atağı aylar sonrasında, toksik metabolitlerin birikimine bağılı olarak gelişebilmektedir. Şüpheli vakalarda ilaç ile ilişki her zaman açık olmayabilir. Bu doğrultuda ilaç yeniden başladığında hasta dikkatle izlenmeli ve semptomlar yeniden belirdiğinde ilaç hemen kesilmelidir.

İlaça bağılı pankreatitlerin prognozu genelde mükemmel olup, mortalite düşüktür (86).

3.1.12. Enfeksiyonlar ve Toksinler

Pankreatit vakaları aşağıda belirtilen enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiş olup, pankreatite yol açabilen enfeksiyonların sıklığı bilinmemektedir (87, 88).

Virüsler: Kabakula, koksakivirüs, hepatit B, sitomegalovirüs, varisella-zoster, herpes simpleks, HIV

Bakteriler: Mikoplazma, lejyonella, leptospira, salmonella

Mantarlar: Aspergillus

Parazitler: Toksoplazma, kriptosporidyum, askaris

Enfeksiyöz ajanlarla AP gelişen hastaların %70'inde karakteristik semptomlar görülmektedir (87). Bu doğrultuda idiyopatik pankreatiti olan vakalarda rutin enfeksiyon araştırması önerilmemektedir. Öte yandan enfeksiyöz ajanı tedavi etmenin akut pankreatiti iyileştirmedeki değeri bilinmemektedir.

AP, HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (88). Bir seride, 939 hospitalize seropozitif HIV hastasının %4.7'sinde AP gelişmiştir (89). AP, primer HIV enfeksiyonunun birleşeni olabilir (90) ama genelde sıklıkla tedavide yer alan ilaçlara (örneğin didanozin) veya fırsatçı enfeksiyonların tedavisine (örneğin pentamidin) veya fırsatçı enfeksiyonunun kendisine (örneğin *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*) bağılı gelişebilmektedir (88).

Örümcek veya sürüngen (kahverengi keşiş örümceğı, bazı akrepler ve Gila canavarı kertenkelesi) venomları kolinerjik stimölasyona bağılı olarak pankreatitle ilişkilendirilmiştir.

3.1.13. Travma

Künt veya penetran travma pankreası zedeleyebilir fakat bu tür yaralamalar bezin retroperitoneal lokasyonu nedeniyle sık değildir (91, 92). Travmaya bağlı pankreatitin tanısı zordur ve yüksek derecede şüphe gerektirmektedir. Travma bezde hafif bir kontüzyondan ciddi ezilme hasarına kadar değişken olabilir. Hasar akut kanal rüptürüne ve pankreatik asite yol açabilir. Pankreatik kanal hasarının iyileşmesi, ana pankreatik kanalda skarlaşma ve striktüre yol açabilir ve bu da obstüktif pankreatitle sonuçlanabilir.

3.1.14. Pankreas divisum

Pankreas divisum sık görülen anatomik bir varyasyon olup, otopsi serilerinde %7 oranında görülmektedir. Bu embriyolojik kökenli dorsal ve ventral pankreasın birleşmesindeki yetersizlikten oluşmakta ve ayrı pankreatik duktal sistemlerin gelişimiyle sonuçlanmaktadır. Pankreas divisumun pankreatite yol açıp açmadığı veya insidental bir bulgu olup olmadığı tartışmalıdır.

Vasküler Hastalık

Pankreatik iskemi, klinik olarak belirgin pankreatitin nadir nedenlerinden biridir. Aşağıdaki durumlarda pankreatitle sonuçlanan iskemik olaylar bildirilmiştir:

- Vaskülit (sistemik lupus eritematozus ve poliarteritis nodosa) (93)
- Ateroembolizm (94, 95)
- İntraoperatif hipotansiyon (96)
- Hemorajik şok (97)

İskemiye bağlı olarak birçok hastada hafif ataklar görülse de, fatal nekrotizan pankreatit de gelişebilir. Bir raporda, kardiyak operasyon geçiren 300 hastanın 81'inde (%27) hiperamilazemi gelişmiş olup, üç hastada nekrotizan pankreatit görülmüştür (96). Perioperatif renal yetmezlik, postoperatif hipotansiyon ve kalsiyum kloridin perioperatif uygulanması pankreatit gelişimindeki belirgin risk faktörleriydi.

3.1.15. İdiyopatik

Akut pankreatitli hastaların %30'una kadar öykü, laboratuvar testler ve safra kesesi ultrasonu ile etyoloji belirlenemez. Rekürren pankreatit vakalarında ileri bir

araştırmadan sonra (MR, MRCP, EUS ve ERCP, safranin mikrolityazis açısından analizi, sfinterin Oddi manometrisi ile incelenmesi) da yaklaşık %15-25 AP vaka idiyopatik kabul edilmektedir.

3.1.16. Diğer nedenler

Rekürren pankreatitin diğer nadir bir nedeni, duodenal inflamasyon ve papiller stenozun mekanizmada yer alabileceği çölyak hastalığıdır (98). Otoimmün pankreatit de bazen AP olarak prezente olabilir ve genelde hastalığın prezentasyonu kilo kaybı, sarılık, görüntülemelerde pankreatik kanalda genişleme gibi neoplaziyi taklit eden belirtilerdir. Anoreksiya nervozalı hastalarda da pankreatit geliştiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır.

Klinik belirti ve bulgular

Sınıflama

Akut pankreatit şu şekilde ayrılmaktadır:

- Hafif akut pankreatit (HAP), organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonlarla seyreden hastalık.
- Orta şiddetli akut pankreatit, geçici organ yetmezliği (48 saatte çözülür) ve/veya 48 saatten uzun süreli organ yetmezliği olmadan lokal veya sistemik komplikasyonlarla seyreden hastalık.
- Şiddetli akut pankreatit, 48 saatten uzun süren ve bir veya daha fazla organ yetmezliği ile seyreden hastalıktır.

3.2. Klinik özellikler

3.2.1. Belirti ve bulgular

Akut pankreatitli hastaların çoğunda akut başlangıçlı ısrarcı ve şiddetli epigastrik abdominal ağrı vardır (99). Bazı hastalarda ağrı sağ üst kadranda veya nadiren sol tarafta sınırlanmış olabilir.

Biliyer pankreatitli hastalarda, ağrı iyi lokalize edilebilir ve ağrının başlangıcı hızlı olup, 10 ila 20 dakikada en şiddetli yoğunluğa ulaşır. Öte yandan, hereditör veya metabolik nedenlere veya alkol bağlı pankreatitlerde ağrının başlangıcı daha az keskin olup, ağrı güçlükle lokalize edilebilir. Pankreatitli hastaların yaklaşık %50'sinde, ağrı

sırta yayılır (100). Ağrı saatlerce ve günlerce sürer ve oturmak veya öne eğilmekle kısmen azalabilir.

Hastaların yaklaşık %90'ında saatler süren, ağrıya eşlik eden bulantı ve kusma vardır (101).

Şiddetli akut pankreatiti olan hastalarda pankreatite sekonder diyafragmatik inflamasyona bağlı dispne, plevral efüzyon veya ARDS görülebilir.

Akut şiddetli pankreatiti olan hastaların yaklaşık %5-10'unda ağrısız hastalık veya açıklanamayan hipotansiyon (örneğin postoperatif ve kritik hastalıklı hastalarda, diyaliz hastalarında, organofosfat zehirlenmesinde ve Lejoner hastalığında) görülebilir (102-104).

3.2.2. Fizik muayene

Fizik muayene bulguları, akut pankreatitin şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Hafif akut pankreatiti olan vakalarda, palpasyonla epigastriyum minimal hassas olabilir.

Öte yandan şiddetli akut pankreatiti olan hastaların palpasyonla epigastriyumda veya daha yaygın olarak tüm karında belirgin hassasiyeti vardır.

Hastaların inflamasyona sekonder ileusa bağlı olarak, abdominal distasyonu ve hipoaktif barsak sesleri olabilir.

Hastaların koledokolitiazise veya pankreas başındaki ödeme bağlı obstrüktif sarılık nedeniyle skleraları ikterik olabilir.

Şiddetli pankreatiti olan hastalarda ateş, taşipne, hipoksemi ve hipotansiyon görülebilir. Akut pankreatitli hastaların %3'ünde periumblikal bölgede (Cullen belirtisi) veya böğürde (Grey Turner işareti, resim 4) ekimotik renk değişikliği gözlemlenebilir (105). Bu bulgular non-spesifik olmakla birlikte pankreatik nekrozun gidişatında retroperitoneal kanamanın olduğunu önerir (106).

Alkole bağlı pankreatit hastalarında hepatomegali saptanabilir, hiperlipidemik pankreatitli hastalarda ksantomlar ve kabakulağa bağlı pankreatitte paratiroid şişliği görülebilir.



Resim 4. Böğürde ekimoz Grey Turner işaretine karşılık gelmektedir. Kanama retroperitoneal veya interperitoneal bir kaynaktan subkutanöz olarak birikmektedir.

Nadir vakalarda subkutanöz nodüler yağ nekrozu veya panikülit görülebilir (107) (Resim 5). Bu lezyonlar hassas, kırmızı nodüller olup sıklıkla distal ekstremitelerde görülmekle birlikte, başka lokalizasyonlarda da belirebilir.



Resim 5. Pankreatik pannikülit. Distal alt ekstremitede inflamatuvar nodüller

3.2.3. Laboratuvar bulgular

3.2.4. Pankreatik enzimler ve ürünler

Akut pankreatitin erken seyrinde, pankreatik sindirim enzimlerinin sentez ve sekresyon eşleşmesinde bir kırılma olur; sentez devam ederken, enzim salınımı bloke olur. Sonuç olarak asiner hücrelerden bazolateral membrana doğru, ardından intertisyel boşluk ve sistemik dolaşıma sindirim enzimleri sızar.

3.2.4.1. Serum amilazı

Akut pankreatitin başlangıcı ile birlikte serum amilazı 6-12 saat içinde yükselir. Amilazın 10 saat gibi kısa bir yarı ömrü olup, komplike olmayan ataklarda üç ila beş gün içinde serum enzim düzeyi normale döner. Serum amilaz yüksekliği, laboratuvar normal üst limitini üç kattan fazla aşıyorsa, akut pankreatitin tanısında %67-83 oranında sensitivitesi ve %85-98 oranında spesifitesi vardır (108).

Öte yandan alkolik pankreatiti olan hastaların yaklaşık %20'sinde serum amilazı normalin üst sınırını üç kat geçemeyebilir; çünkü parankim amilaz üretiminde yetersiz kalmaktadır. Hipertrigliseridemi ilişkili pankreatit vakalarının %50'sinde ise trigliserid, amilaz tayini ile etkileşime girmektedir (71). Amilazın kısa yarı ömrü, pankreatitin başlangıcı üzerinden 24 saatten fazla süre geçmiş vakalarda tanı atlanmasına neden olabilir. Ayrıca serum amilaz yüksekliği sadece akut pankreatite spesifik olmayıp, diğer durumlarda da görülebilir (Tablo 2)

Tablo 2. Hiperamilazeminin ayırıcı tanısı

Hastalık	Perdominant amilaz izoformu
Pankreatik hastalık: akut veya kronik pakreatit, post-ERCP, psödokist, pankreatik asit	Pankreatik
Akut kolesistit	Pankreatik
İntestinal hastalıklar: parotit, travma, cerrahi, radyasyon, taş, obstrüksiyon, infarkt	Pankreatik
Ektopik amilaz üretiminin olduğu malignite	Salivatuvar
Asidoz veya ketoasidoz	Salivatuvar veya pankreatik
Renal yetmezlik	Salivatuvar veya pankreatik
Makroamilazemi	Makroamilaz
Fallop tüpü hastalıkları: rüptüre ektopik gebelik, salpenjit	Salivatuvar

3.2.4.2. Serum lipazı

Serum lipazı akut pankreatitte %82-100 arasında değişen sensitivitesi ve spesifiteye sahiptir (108). Belirtilerin başlangıcından itibaren serum lipazı dört ila sekiz saatte yükselmekte, 24 saatte pikini yapmakta ve 8-14 günde normale dönmektedir (109).

Lipaz yükselmesi, amilaz yükselmesine göre daha erken görülmekte ve daha geç sonlanmaktadır. Böylelikle semptomların başlangıcının üzerinden 24 saatten fazla geçmiş hasalarda özellikle yararlı bir tetkiktir (110). Serum lipazı ayrıca alkole sekonder pankreatitlerde amilaza kıyasla daha sensitiftir.

Öte yandan non-spesifik lipaz yükselmeleri de bildirilmiştir (Tablo 3) (108, 111).

Tablo 3. Yüksek serum lipazı ile ilişkili durumlar

Akut pankreatit, kronik pankreatit, renal yetmezlik, akut kolelitiazis, barsak obstrüksiyonu veya infarktı, duodenal ülserasyon, pankreatik taş, pankreatik tümörler, diyabetik ketoasidozis, HIV hastalığı, makrolipazemi, post-ERCP/travma, çölyak hastalığı, idiyopatik, ilaçlar

3.2.4.3. Diğer enzimler ve ürünler

Tripsinojen aktivasyon peptid (TAP) tripsinojenden aktif tripsin üretmek üzere kesilen beş amino asitlik bir peptid olup, akut pankreatitte yükselmektedir. Tripsin aktivasyonu akut pankreatitin patogeneğinde erken olaylardan biri olarak öngörüldüğü üzere, TAP erken akut pankreatitin tanınmasında ve akut pankreatitin şiddetini belirlemede yararlı olabilir (112-115).

Üriner ve serum tripsinojen-2 seviyeleri erken akut pankreatitte yükselmektedir. Öte yandan bu belirteçlerin akut pankreatitin tanısındaki rollerini belirlemek üzere ek çalışmalar gerekmektedir (112, 114, 116-119).

Diğer pankreatik sindirim enzimleri de dolaşıma sızmakta ve serumda tripsin, fosfolipaz, karboksipeptidaz, karboksiester lipaz, kolipaz ve pankreatik izoamilaz yükselmektedir.

3.2.5. İmmün aktivasyonun belirteçleri

Granülosit ve makrofajların akut pankreatitte aktivasyonu bazı sitokinler ve inflamatuvar medyatörlerin salınımıyla sonuçlanmaktadır. Akut pankreatit CRP, IL-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktör (TNF) ve PMN elastaz (3) gibi belirteçlerin salınımı ile ilişkilendirilmiştir. 48. saatte CRP'nin 150 mg/dl'den yüksek olması, şiddetli pankreatitle ilişkilendirilmiştir.

3.2.6. Diğer laboratuvar bulgular

Akut pankreatitli hastalarda lökositoz, intravasküler sıvının üçüncü boşluklara ekstrasvasyonu sonucu hemokonsantrasyona bağlı olarak yükselmiş hematokrit görülebilir. Metabolik anormallikler arasında yükselmiş kan üre nitrojeni, hipokalsemi, hiperglisemi ve hipoglisemi yer almaktadır.

3.3. Görüntüleme

3.3.1. Abdomen ve göğüs radyografisi

Akut pankreatitin radyolojik bulguları hafif hastalıkta fark edilemeyecek düzeyde olabilir ve ciddi hastalıkta ince barsak segmentinde lokalize ileus (sentinel lup) veya kolonda kesme işareti olabilir. Kolondaki kesme işareti, kolon distalinden splenik fleksuraya uzanır ve pankreatik inflamasyona sekonder desendan kolondaki fonksiyonel spazma bağlı hava azlığını yansıtmaktadır. Zemindeki cam görünümü akut peripankreatik sıvı koleksiyonu varlığına işaret edebilir.

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık üçte birinde, göğüs radyogramında hemidiyafram elevasyonu, plevral efüzyon, bazal atelektazi, pulmoner infiltrasyon veya ARDS gibi anormallikler görülebilir (120).

3.3.2. Abdomen ultrasonografisi

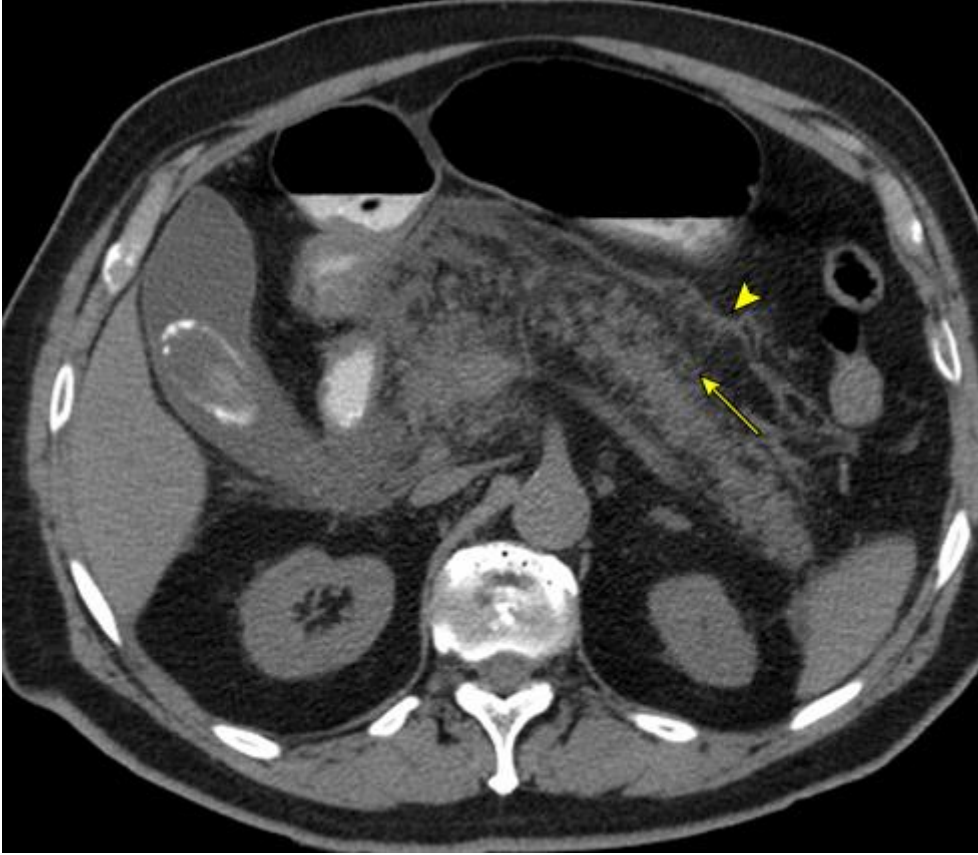
Akut pankreatitli hastalarda, abdomen ultrasonografisinde pankreas diffüz genişlemiş ve hipoekoik görünmektedir. Safra kesesinde veya safra kanalında safra taşları görülebilir.

Peripankreatik sıvı anekoik bir koleksiyon olarak görülmektedir. Bu koleksiyonlarda internal ekolar pankreas nekrozunun gelişimini yansıtabilir.

Öte yandan akut pankreatitli hastaların %25-35'inde ileusa bağlı barsak gazı pankreas ve safra kanalının değerlendirilmesini engellemektedir (112). Ayrıca ultrasonografi, pankreatik inflamasyonun ekstrapankreatik yayılımını veya pankreastaki nekrozu netlikle yansıtamaz.

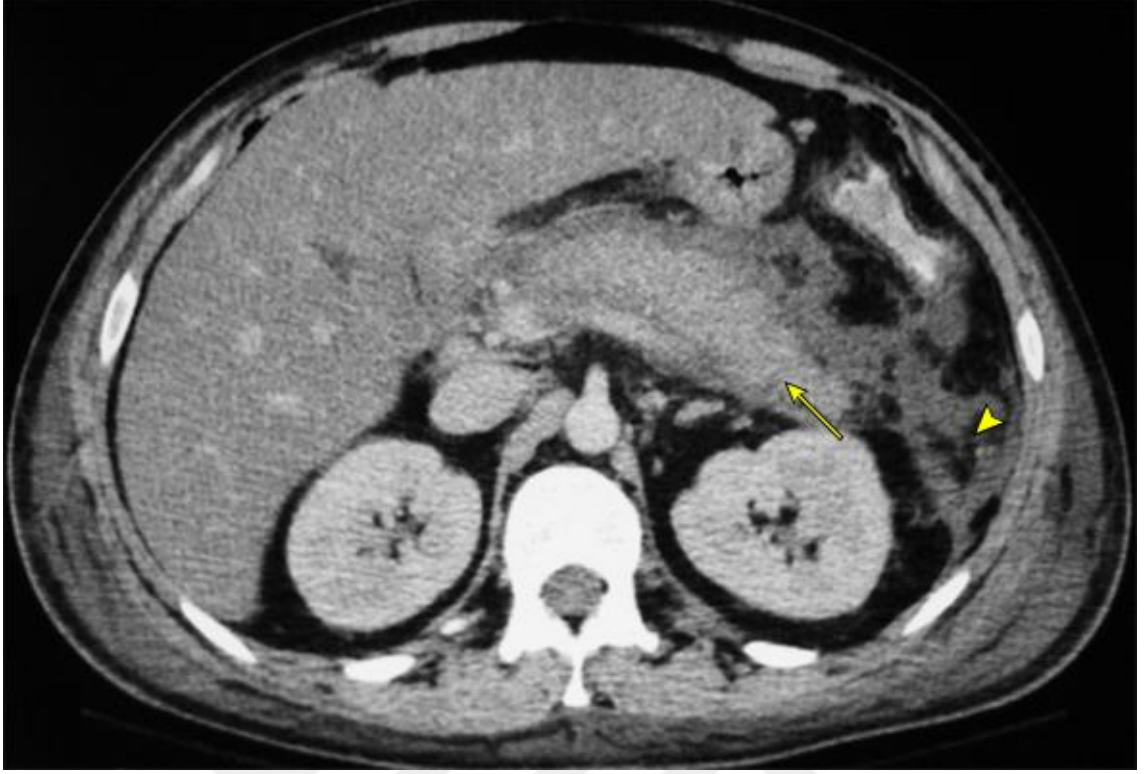
3.3.3. Bilgisayarlı abdomen tomografisi

Kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), intravenöz kontrast tutulumuyla birlikte pankreasın fokal veya diffüz genişlemesi dahil intertisyel ödematöz pankreatitin bulgularını tarayabilir (Resim 6).



Resim 6. Akut intertisyel ödematöz pankreatitin BT taraması. Yetmiş beş yaşında erkek hastanın pankreasında heterojen görünüm (ok) ve peripancreatik yağ strandingi (ok başı)

Pankreatik dokunun nekrozu, intravenöz kontrast tutulumundaki noksanlıkla tanınmaktadır (Resim 7).



Resim 7. Peripancreatik nekrozla nekrotizan pankreatit BT taraması. Otuz dört yaşındaki erkek hastada akut pankreatitte pankreastaki homojenite artışı (ok) ve pankreatik nekrozun kanıtı (ok başı)

Karın ağrısının başlamasından üç veya dört gün sonrasında uygulandığında, kontrastlı BT taraması pankreatik nekrozun ve lokal komplikasyonların varlığını ve yayılımını güvenilir bir şekilde ortaya koyabilir, hastalığın şiddetini öngörebilir.

Kontrastlı BT taramasından ana safra kanalındaki kalkülün görülme olasılığı vardır. Altta yatan pankreas kanseri olanlarda pankreatik kitle ve pankreatik kanalın diffüz dilatasyonu veya intraduktal papiller müsinöz neoplazi veya kistik neoplazili hastalarda kistik lezyon görülebilir.

3.3.4. Magnetik rezonans görüntüleme

MR T1 ağırlıklı görüntülerde yağ süpresyonu, pankreatik bezin diffüz veya fokal genişlemesi, akut pankreatitli hastalarda görülebilir ve pankreasın kenarları bulanıklaşabilir. Pankreatik ödeme bağlı olarak, T1 ağırlıklı görüntülerde pankreatik parankimin sinyal yoğunluğu karaciğere göre hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olabilir. Kontrast uygulamalı MR görüntülemesinde, parankimin kontrast tutulumundaki başarısızlığı pankreatik nekrozun varlığına işaret eder.

MR incelemesi, kontrastlı abdomen BT taramasına göre erken akut pankreatit tanısı koymada daha yüksek sensitiviteye sahiptir, pankreatik ve safra kanalını, akut pankreatitin komplikasyonlarını daha iyi karakterize edebilir (121-123). MRCP, koledokolitiazisin saptanması açısından ERCP ile karşılaştırılabilir düzeydedir (124). MR görüntülemenin radyasyon gerektirmemesi ve gadoliniumun, iodinize kontrasta göre daha düşük nefrotoksisite riski olması avantajlarıdır (123, 125, 126). Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda, MR görüntüleme pankreatik nekrozu gösterebilir.

Öte yandan, kalite ve teknik açısından operatör bağımlı olması MR görüntülemenin dezavantajıdır. Ayrıca, MR görüntüleme BT taramasına göre daha uzun zaman almakta ve bunun da uygulanması kritik hastalığı olan hastalarda güçlüklerle yol açmaktadır.

3.4. Ayırıcı tanı

Akut pankreatit tanısı, akut başlayan, ısrarcı, şiddetli epigastrik ağrısı ile fizik muayenede palpasyonda epigastrik hassasiyeti olan hastalarda şüphe edilmelidir.

AP tanısı şu üç kriterin ikisinin varlığını gerektirmektedir: akut başlangıçlı, ısrarcı, şiddetli epigastik ağrı, sıklıkla sırta yayılmakta, normalin üst sınırını üç kat veya daha fazla aşan serum lipaz veya amilazı ve akut pankreatitin karakteristik bulgularının görüntülenmesi (kontrastlı abdomen BT, MR görüntüleme veya transabdominal ultrasonografi) (127).

Karakteristik karın ağrısı ve serum lipaz veya amilazında normalin üç katı veya daha fazlasını aşan yükseklik saptanan hastalarda, akut pankreatitin tanısını koymak için görüntülemeye ihtiyaç yoktur.

Eğer hastanın karın ağrısı akut pankreatit için karakteristik değilse veya serum amilaz veya lipazı normalin üst sınırının üç katından az ise veya tanının netlik kazandırılmadığı hastalarda, kontrastlı batin BT taraması ile akut pankreatitin tanısı konulabilmekte ve karın ağrısına neden olan diğer nedenler dışlanabilmektedir. Şiddetli kontrast alerjisi veya böbrek yetmezliği olan hastalarda abdomen MR görüntülemesi, gadolinium uygulanmadan gerçekleştirilir.

Akut pankreatit tetkik edilen hastalarda tam kan sayımı, elektrolitler, ALT, AST, bilirubin, kalsiyum ve albümin, akut karın ağrısının diğer nedenlerini dışlamak için

bakılmalıdır. Doğurganlık çağında olan tüm kadın hastalarda bir gebelik testi yapılmalıdır.

3.4.1. Peptik ülser hastalığı

Hastaların uzun süreli, intermittant epigastik ağrı hikayesi olabilir. Bu ağrı sırta yayılmaz. Hastanın nonsteroid anti inflamatuvar (NSAİİ) ilaç kullanım öyküsü veya *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olabilir. Laboratuvar testlerinde, peptik ülser hastalarında normal amilaz ve lipaz seviyesi görülür.

3.4.2. Koledokolitiazis ve kolanjit

Koledokolitiazis ve kolanjiti olan hastalarda safra taşı veya ECRP ile biliyer manipülasyon öyküsü olabilir. ALT ve AST konsantrasyonları karakteristik olarak biliyer obstrüksiyonun erken döneminde yükselmiştir. Hastalarda daha sonrasında serum bilirubin, ALP ve transaminzlarda daha fazla artış görülebilir. Serum amilaz ve lipazı normaldir.

3.4.3. Kolesistit

Akut kolesistitli hastalar tipik olarak genelde sağ üst kadranda veya epigastriumdan sağ omuza veya sırta yayılan abdominal ağrıdan yakınır. Akut pankreatitli hastaların aksine, akut kolesistitli hastalar safra kesesi ile uyumlu bölge palpe edildiğinde genelde artan rahatsızlık tarif ederler ve inspirasyon sırasında solunum durması (Murphy'nin işareti) görülebilir. Serum aminotransferazları ve amilazda hafif yükselmeler, hiperbilirubinemi görülebilir; ama amilaz veya lipaz artış kolesistitte normalin üst sınırının üç katını aşmamaktadır. Abdominal BT taraması safra kesesinde ödem ve perikolesistik sıvanma gösterir.

3.4.4. Visseral perforasyon

Visseral perforasyonu olan hastalar ani karın ağrısı ile defans, rijidite ve rebound hassasiyet gibi peritoneal işaretlerle başvurabilir ve bu belirtileri AP ile ilişkili değildir. Hastalarda artmış amilaz görülebilmekle birlikte, normalin üst sınırının üç katını aşması beklenmemektedir. Ayakta direkt batın grafisi ve göğüs radyogramında, abdominal BT görüntülemesinde serbest hava görülebilir. Abdominal BT'de diğer olası bulgular serbest sıvı, flegmon, inflamasyonla uyumlu barsak duvarı patolojileridir.

3.4.5. İntestinal obstrüksiyon

İntestinal obstrüksiyonu olan hastalarda karın ağrısı ile birlikte anoreksi, bulantı, obstipasyon veya konstipasyon ve serum amilaz ile lipazında artış görülür. Bu hastalarda daha önce geçirilmiş abdominal cerrahi veya Crohn Hastalığı'na ait bir öykü olabilir. Fizik muayenede geçirilmiş cerrahiye ait skarlar veya herniler izlenebilir. Abdominal BT taramasında, barsaklarda dilate luplarla birlikte hava-sıvı seviyeleri, etyoloji ve obstrüksiyonun yeri (transizyon noktası) görülebilir.

3.4.6. Mezenter iskemi

Mezenter iskemili hastalarda, ağrı sıklıkla periumblikaldır ve fizik muayene bulguları ile net lokalize edilemez. Hastalarda mezenter iskemiyeye yönelik ileri yaş, ateroskleroz, kardiyak aritmi, ileri karyak valvüler hastalık, yakın dönemde geçirilmiş miyokard infarktüsü ve intra-abdominal malignite gibi risk faktörleri bulunabilir. Hastalarda amilaz veya lipaz artışı görülse de, bu artış akut pankreatittekiye göre daha düşük seviyededir. Abdominal BT taramasında fokal veya segmental barsak duvarı kalınlaşması veya pnömatozis intestinalis ile portal vende gaz izlenebilir. Ayrıca arteriyel veya venöz tromboz veya hepatik ile splenik infarktlar görülebilir.

3.4.7. Hepatit

Akut sağ üst kadranda ağrısı, anoreksi ve genel kırgınlık hali olan hastalarda, koyu renkte idrar, akolik gaita, sarılık ve kaşıntı olabilir. Fizik muayenede akut hepatitli hastalarda skleralarda ikter ve hassas hepatomegali görülür. Laboratuvar incelemede serum transaminazları oldukça yükselmiştir (genelde 1000 IU/L), serum total ve direk bilirubini, ALP artmış olup, amilaz ve lipaz normaldir.

3.5. Prognoz ve komplikasyonlar

Akut pankreatitli hastalara verilen destek tedavisi ile, birçok hasta lokal veya sistemik komplikasyonlar veya organ hasarı olmaksızın iyileşmekte ve rekürren atakları olmamaktadır. Öte yandan akut pankreatitli hastaların küçük bir bölümünde pankreasta veya peripankreatik dokuda nekroz ve pankreatite sekonder komplikasyonlar görülmektedir. Bu hastalarda mortalite artmıştır.

3.5.1. Hastalığın seyri

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %85'inde akut intertisyel ödematöz pankreatit görülür ve pankreasın inflamatuvar ödeme bağlı büyümesi ile karakterizedir (101). Hastaların yaklaşık %15'inde pankreatik parankiminde ve peripankreatik dokuda veya her ikisinde birlikte nekrozla seyreden nekrotizan pankreatit görülür.

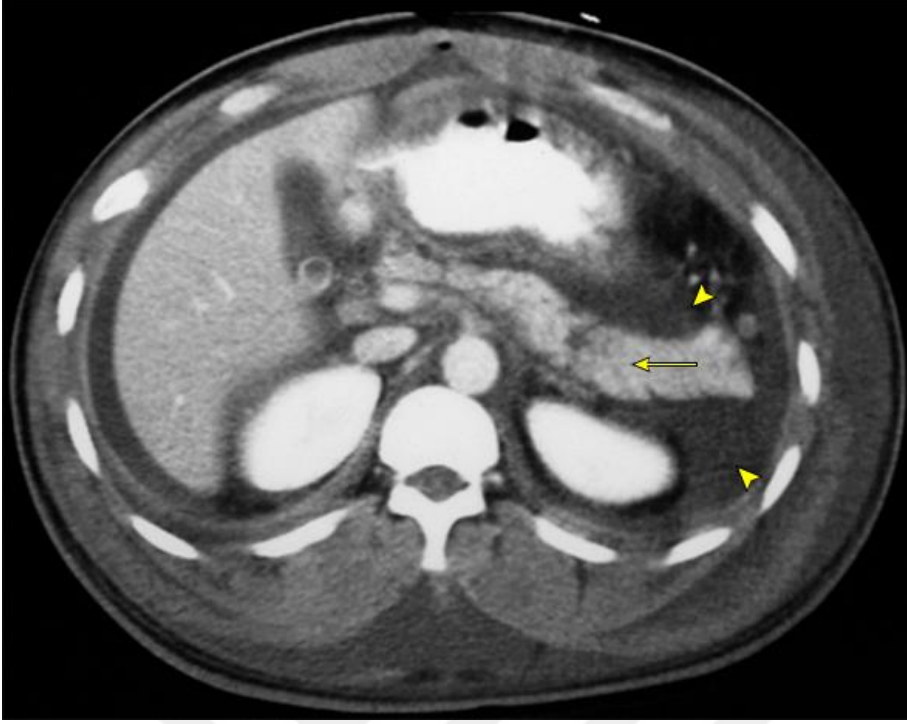
Akut pankreatitli çok hastada hastalığın şiddeti hafif olup, hastalar üç ila beş günde komplikasyon veya organ yetmezliği olmadan iyileşmektedir. Öte yandan hastaların %20'sinde orta-şiddetli veya şiddetli akut pankreatit vardır ve lokal veya sistemik komplikasyonlar veya organ yetmezliği görülür.

Akut pankreatitte genel mortalite yaklaşık %5'tir ve mortalite intertisyel pankreatitte, nekrotizan pankreatite göre düşüktür (%3'e karşılık %17) (101).

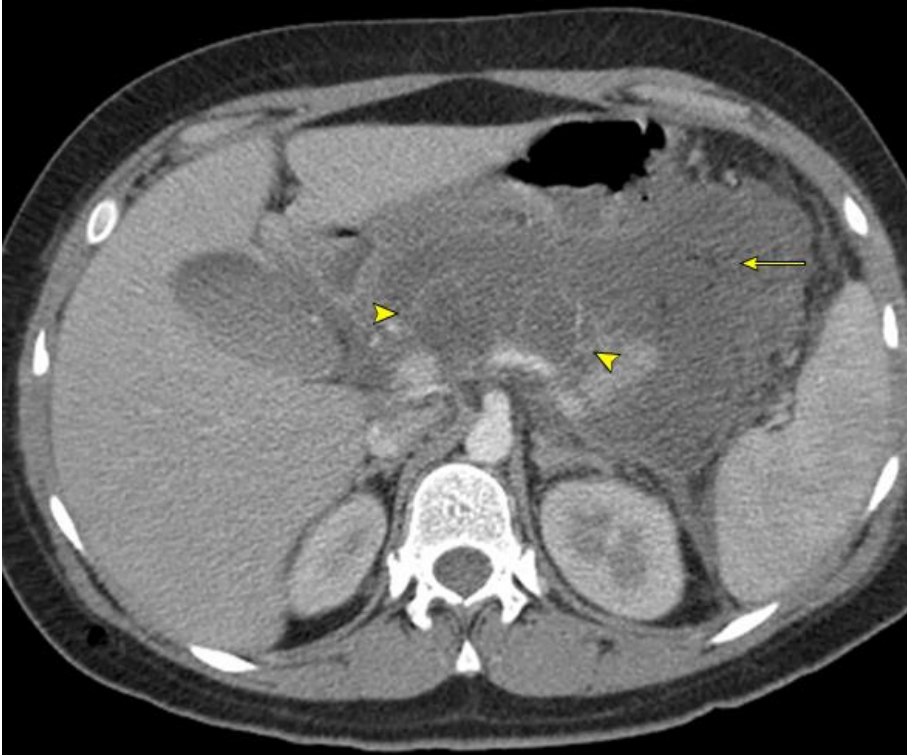
Akut pankreatitli bazı hastalarda rekürren ataklar görülebilir ve kronik pankreatit gelişebilir (128, 129). 14 çalışmanın meta-analizinde, akut pankreatiti olan 8492 hasta incelenmiş olup, rekürren akut pankreatit ve kronik pankreatit prevalansı sırasıyla, %22 ve %10'du (129). İlk epizodu ve rekürren epizotları izleyen kronik pankreatitlerin prevalansı, sırasıyla %10 ve %36'ydı. Analiz sırasında primer çalışmanın tasarımında prevalansta belirgin değişkenlik vardı. Subgrup analizlerinde, alkol veya sigara kullanan olgularda kronik pankreatit prevalansı sırasıyla %65 ve %61'di. Akut pankreatitten kronik pankreatite progresyon, yaş ve pankreatitin şiddeti dikkate alındığında, erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti.

3.5.2. Lokal komplikasyonlar

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları peripankreatik sıvı koleksiyonu (resim 8), pankreatik psödokist, akut nekrotik koleksiyon (resim 9) ve duvarla çevrili nekrozu içermektedir.



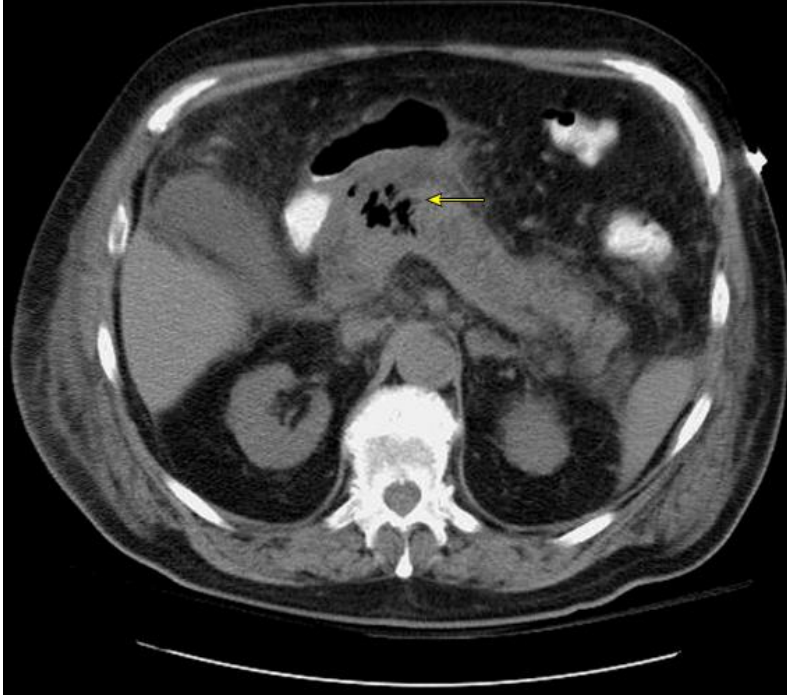
Resim 8. Akut intertisyel pankreatitli bir hastanın BT taramasında akut peripankreatik sıvı koleksiyonu. Koleksiyon pankreasın gövde ve kuyruğunda izlenmektedir (ok başları). Büyümüş pankreasta hafif heterojenite görülmektedir (ok).



Resim 9. Akut nekrotik koleksiyonun BT görüntüsü. 20 yaşında akut pankreatiti olan kadın hastada aksiyal BT görüntülemesinde pankreasın boyun ve gövdesinde kontrast tutmayan nekroz (ok başları arası). Anterior pararenal boşluğun etrafında, nekroz adaları içeren geniş sıvı birikimi görülmektedir (ok).

Akut pankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar pankreatitin başlangıcından sonra dört haftadan önce gelişebilir ve duvarlı sınırlı nekroz genelde akut pankreatitin başlangıcından 4 hafta sonra görülmektedir.

Hem akut nekrotik sıvı koleksiyonu hem de duvarla sınırlı nekroz enfekte olabilir (resim 10).



Resim 10. Enfekte pankreas nekrozuyla komplike olan akut nekrotizan pankreatitin BT taraması. BT taramasında pankreatik nekroz alanlarının arasında gaz kabarcıkları (ok) nekroz enfeksiyonunun patognomonik bulgusudur.

Portosplenomezenterik venöz tromboz (PSMVT) akut nekrotizan pankreatitli olguların yaklaşık %50'sinde gelişmektedir ve nekrozun yokluğunda nadiren görülmektedir (130, 131). PSMVT'ye bağlı komplikasyonlar akut pankreatitli hastalarda nadirdir. Splanknik venöz tromboz içeren akut pankreatitli 45 hastalık bir çalışmada, 17 hasta (%38) antikoagülanla tedavi edilmiştir ve antikoagülanlar majör bir kanamayla ilişkili değildi. Rekanalizasyon oranında anlamlı bir farklılık yoktu (132).

3.5.3. Sistemik komplikasyonlar

Akut pankreatitin revize edilmiş Atlanta sınıflamasına göre, akut pankreatitin sistemik komplikasyonu altta yatan komorbiditenin (örneğin koroner arter hastalığı veya kronik akciğer hastalığı) şiddetlenmesi olarak tanımlanmaktadır (127).

3.5.4. Organ hasarı

Atlanta sınıflamasında, organ hasarı sistemik komplikasyondan apayrı bir antite olarak ele alınmıştır (127). Pankreas inflamasyonu sitokin kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanmakta ve klinik olarak SIRS ile prezente olmaktadır. Israrcı SIRS tablosundaki hastalar, bir veya daha fazla organın yetmezliği riski altındadır. Organ yetmezliği orta-şiddetli pankreatitte (akut solunum yetmezliği, şok ve renal yetmezlik) 48 saat içinde çözülüp, geçici olabileceği gibi, şiddetli akut pankreatitte 48 saatin üzerinde seyredip, persistan olabilir.

3.6. Akut pankreatitte tedavi yönetimi

3.6.1. Hastalık şiddetinin belirlenmesi

Akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesi, öncelikle erken sıvı kaybının, organ hasarının (özellikle kardiyovasküler, respiratuar veya renal) klinik değerlendirmesini ve APACHE II skorunu ile SIRS skorunun hesabını içermektedir (Tablo 4 ve 5) (133).

Tablo 4. Organ disfonksiyonunu belirlemede Modifiye Marshall skortlama sistemi (127)

Organ sistemi	Skor				
	0	1	2	3	4
Respiratuar (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal*					
(serum kreatinin, mg/dl)	>1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Kardiyovasküler (sistolik kan basıncı, mmHg)**	>90	<90, sıvı yanıtlı	<90, sıvı yanıtsız	<90, pH < 7.3	<90, pH < 7.2
Ventile olmayan hastalarda FiO ₂ tahmini olarak aşağıdaki gibi hesaplanabilir:					
Oksijen desteği (L/dk)	FiO ₂ (%)				
Oda havası	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				
İki veya daha fazla skor organ hasarına karşılık gelmektedir.					
*Önceden renal yetmezliği var olan hastalarda skor, bazal renal fonksiyonun bozulmasındaki şiddete bağlıdır. **İnotropik destek yokluğunda					

Tablo 5. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) tanımlayıcı özellikleri (134)

Aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının varlığı:
Ateş $> 38.3^{\circ}\text{C}$ veya $< 36.0^{\circ}\text{C}$
Kalp hızı > 90 atım/dakika
Solunum hızı > 20 solunum/dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
WBC sayımı $> 12,000$ hücre/mL, < 4000 hücre/mL veya $> \%10$ immatür (band) formu

Pankreatitin tanısında amilaz ve lipazın ölçümü yararlı olmakla birlikte, akut pankreatitli hastalarda seri enzim ölçümü hastalığın şiddetini belirleme, prognozda ve tedaviyi yönetmede önemli değildir.

Akut pankreatitli hastaların ilk başvurusunda, tanısal süreçte kuşku olmadığı sürece, rutin abdominal BT taraması önerilmemektedir. BT taramasının klinik sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt olmadığı gibi, akut pankreatitin başlangıcından 72 saat sonrasında peripankreatik ve pankreatik nekroz görülebilir olmaktadır (8). Klinik, laboratuvar, radyolojik risk faktörleri ve serum markerlerine göre birçok skorlama sistemi akut pankreatitin şiddetini ön görmede kullanılmaktadır. Bu skorlamalar hastalığın başlangıcından 24 ila 48 saat sonra kullanılabilmekte ve skorlamaların SIRS veya APACHE II skorlarına göre üstünlüğü gösterilememiştir.

3.6.2. Monitörize yoğun bakım ünitesi endikasyonları

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalarda yoğun bakım ünitesinde izleme endikasyonu vardır (8, 133, 134):

- Şiddetli akut pankreatiti olan hastalar
- Akut pankreatiti olan ve aşağıdaki parametrelerden biri veya daha fazlası olan hastalar:
 - Nabız < 40 veya > 150 atım/dakika
 - Sistolik arteriyel basınç < 80 mmHg veya ortalama arteriyel basınç < 60 mmHg veya diyastolik arteriyel basınç > 120 mmHg
 - Solunum hızı > 35 soluk/dakika

- Serum sodyumu < 110 mmol/L veya > 170 mmol/L
- Serum potasyumu < 2.0 mmol/L veya > 7 mmol/L
- PaO₂ < 50 mmHg
- pH < 7.1 veya > 7.7
- Serum glukozu > 800 mg/dl
- Serum kalsiyumu > 15 mg/dl
- Anüri
- Koma

Şiddetli akut pankreatiti olan hastalarda, pulmoner, renal, dolaşım ve hepatobiliyer fonksiyonların yoğun bakımda monitörizasyonu ve desteği, sistemik sekelleri azaltabilir (133).

Aşağıdaki akut pankreatitli hasta grubu, deneyimli uzmanların varlığında serviste izlenebilseler de nadiren monitörize bir yoğun bakım ünitesine nakil düşünülebilir (135):

- Hasta kabulünden sonraki ilk 24 saat içinde APACHE II skoru > 8

Persistan (>48 saat) SIRS

- Yükselmiş hematokrit (>%44), kan üre nitrojeni (>20 mg/dl) veya kreatinin (>1.8 mg/dl)
- Yaş > 60
- Altta yatan kalp veya pulmoner hastalık, obezite

3.6.3. Geleneksel tedavi

Akut pankreatitli hastalarda başlangıç tedavisi sıvı resüsitasyonu, ağrı kontrolü ve nütrisyon desteğinden oluşan destek tedavisidir.

3.6.4. Sıvı tedavisi

Akut pankreatit tanısı alan hastalarda, kardiyovasküler, renal veya agresif sıvı tedavisine engel olabilecek diğer komorbid faktörler olmadığı sürece agresif hidrasyon, izotonik kristaloid solüsyon (örneğin normal salin veya laktatlı ringer) 5-10 mL/kg/saat

hızında verilmelidir. Hipotansiyon ve taşikardiyle başvuran ciddi sıvı depleasyonu olan hastalarda, 20 ml/kg hızında intravenöz sıvı 30 dakika içinde verilir ve ardından 8-12 saat süreyle 3 ml/kg/dakika infüzyonla devam edilir. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatit vakalarında, laktatlı ringer 3 mEq/L kalsiyum içerdiğinden kontrendikedir. Bu hastalarda sıvı resüsitasyonu için normal salin kullanılmalıdır. Akut pankreatitli hastalarda birçok sıvı yerine koyma tedavisi bildirilmiştir (136, 137).

Sıvı gereksinimi hasta kabulünden sonraki ilk altı saat içinde sıklıkla ve 24 ila 48. saatte yeniden değerlendirilmelidir. Resüsite edilecek sıvı miktarı klinik durum, hematokrit ve kan üre nitrojen değerlerine göre yeniden ayarlanmalıdır (138). Vital bulguların iyileşmesi (hedef kalp hızı < 120 atım/dakika, hedef ortalama arteriyel kan basıncı 65-85 mmHg aralığı), idrar çıkışı (>0.5-1 cc/kg/saat) ve hematokrit düşüşü (hedef %35-44) ve eğer başvuru esnasında yüksekse, 24 saat içindeki BUN değeri tedavinin yeterliliğini yansıtmaktadır (8, 139). BUN değerinin başvuruda ve ilk 24 saatteki izlemi, mortalitenin tahmini açısından özellikle önemli olabilir (140). BUN değeri aynı kalan veya artış gösteren hastalarda, sıvı resüsitasyonun artırılması düşünülmelidir. İdrar çıkışında azlık, sıvı depleasyonundan çok akut tübüler nekroz gelişiminin göstergesi olabilir. Bu tür vakalarda agresif sıvı resüsitasyonu, idrar çıkışını arttırmadan perifer ve pulmoner ödeme yol açabilir.

Akut pankreatitin başlangıç döneminde (ilk 12-24 saate), sıvı replasmanı azalmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (8, 141-43).

Sıvı resüsitasyonunda normal saline göre laktatlı ringer solüsyonunun SIRS insidansını azaltabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (138). Kırk hastadan oluşan randomize bir çalışmada normal salin alanlara göre, laktatlı ringer alan hastaların belirgin olarak daha az CRP değeri vardı (104 mg/dl'ye karşılık 52 mg/dl). SIRS'ta da ilk 24 saatte anlamlı bir azalma vardı (%84'e karşılık %0).

Yetersiz hidrasyon hipotansiyona ve akut tübüler nekroza yol açabilir. Yirmi dört saatin üzerinde ısrarlı seyrede hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (144). Nekrotizan pankreatit bir vasküler sızıntı sendromuna yol açmakta ve üçüncü boşlukta sıvı kaybı artmakta ve pankreatik hipoperfüzyon kötüleşmektedir (145). Öte yandan hastalığın başlangıcından ilk 24-48 saatte sıvı resüsitasyonunu sınırlandırmak önemlidir. Kırk sekizinci saatten sonra agresif sıvı

resüsitasyonunun devamı, entübasyon ihtiyacında ve abdominal kompartman sendromu riskinde artışla ilişkilidir.

3.6.5. Ağrı kontrolü

Akut pankreatitli hastalarda abdominal ağrı sıklıkla baskın semptomdur ve analjeziklerle tedavi edilmelidir. Kontrolsüz ağrı, hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir.

- Abdominal ağrı kontrolünde yeterli sıvı resüsitasyonuna öncelikle dikkat edilmelidir. Vasküler sızıntıya bağlı hipovolemi ve hemokonsantrasyon iskemik ağrıya ve laktik asidoza neden olabilir.
- Akut pankreatitli hastalarda opioidler güvenli olup, ağrı kontrolü sağlamada etkindir (146). Yeterli ağrı kontrolü, genelde hasta kontrollü analjezi pompası uygulanması şeklinde intravenöz opioid kullanımını gerektirmektedir. Hidromorfon veya fentanil (intravenöz) akut pankreatitte ağrı kontrolünde kullanılabilir. Fentanilin, daha iyi güvenlik profili nedeniyle özellikle böbrek yetmezliğinde kullanımı artmaktadır. Diğer opioidlerde görüldüğü gibi fentanil respiratuvar fonksiyonları deprese edebilir. Fentanil bolus veya sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Tipik bolus dozu 20-50 mikrogram arasında değişmekte ve 10 dakikalık bir lokavt periyoduna (doz infüzyon zamanının sonlanmasından, makinenin bir sonraki talebe yanıt vermeye başlama süresi) sahiptir. Hasta kontrollü analjezi tedavisi alan hastalar, yan etkilere karşı dikkatlice izlenmelidir.
- Pankreatitte analjezide meperdin, morfine göre tercih edilmektedir çünkü çalışmalarda mordinin Oddi sfinkter basıncında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Öte yandan morfinin pankreatit veya kolesistit yapabileceği veya hastalığı şiddetlendirebileceğini öneren klinik çalışma yoktur (147). Ayrıca, meperdinin yarı ömrü kısa olup, tekrarlayan dozlar normeperidin metabolitinin birikimine neden olabilir ve bu da nöromusküler yan etkilere ve nadiren nöbete yol açabilir.

3.6.6. İzlem

Akut pankreatitli hastalar ilk 24-48 saat içinde yakından izlenmelidir. Organ yetmezliği olan hastalarda diğer doğabilecek komplikasyonlara karşı devam eden izlem gerekecektir.

- Oksijen saturasyonunu içerecek şekilde vital bulgular izlenmelidir ve ateriyel oksijen saturasyonu %95 ve üstünde olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Oksijen saturasyonu %90'ın altına düşerse ve klinik gereklilik halinde kan gazı analizi yapılmalıdır. Atektazi, plevral efüzyon, intrapulmoner şantların açılması veya ARDS'ye bağlı hipoksemi görülebilir. Persistan veya progresif hipoksemisi olan hastalar ventilasyon desteği için yoğun bakım ünitesine transfer edilmelidir.
- İdrar çıkışı saatlik olarak izlenmeli ve idrar çıkışına göre sıvılar titre edilmelidir (8)
- İlk 48-72 saatte elektrolitler, özellikle agresif sıvı resüsitasyonu ile birlikte sıklıkla izlenmelidir. Hipokalsemi, iyonize kalsiyum düzeyi düşükse veya nöromusküler belirtiler görülürse (Chvostek veya Trousseau bulguları) tedavi edilmelidir. Düşük magnezyum seviyesi de hipokalsemi yapabilir ve düzeltilmelidir.
- Şiddetli akut pankreatiti olan hastalarda serum glukoz seviyeleri saatlik olarak izlenmelidir ve hiperglisemi (180-200 mg/dl'den yüksek kan şekeri) pankreatik enfeksiyonlar için risk oluşturduğundan tedavi edilmelidir. Hiperglisemi parenteral nütrisyon tedavisi, azalmış insülin salınımı, artmış glukoneogenez ve azalmış glukoz utilizasyonuna bağlı görülebilir.
- Yoğun bakım ünitesinde yatan hasta potansiyel abdominal kompartman sendromu açısından, seri mesane basıncı ölçümleriyle izlenmelidir (148).

3.6.7. Nütrisyon

Hafif pankreatitli hastalar iyileşme hızlı görüldüğünden sadece intravenöz hidrasyonla tedavi edilebilir ve hastalar bir hafta içinde oral diyet alımına başlayabilmektedir. Orta şiddetli pankreatitli hastalarda nütrisyonel destek sıklıkla gerekmektedir ve şiddetli pankreatit vakalarında, hasta genelde 5-7 günde oral

alamayacağından ötürü gereklidir (149). Nazojejunal beslenme tüpü, genelde total parenteral nütrisyon (TPN) tercih edilir.

3.6.7.1. Oral beslenme

Oral beslenmenin zamanlaması, pankreatitin şiddetine bağlıdır.

- Hafif pankreatit vakalarında ileus, bulantı ve kusma yokluğunda, ağrı azaldığı gibi ve inflamatuvar markerler düzeldikçe oral beslenme başlanabilir (8). Bu genelde pankreatitin başlamasından 24-48 saat sonrasına karşılık gelmektedir. Genelde düşük rezidülü, düşük tuzlu, yumuşak diyetlerle başlanır; ardından hasta diyeti tolere ettikçe oral alım artırılır. Geleneksel olarak hastalar, tolere ettikçe, açık sıvı diyetinden katı diyete doğru yönlendirilir. Yakın dönemdeki veriler, aç olan hastalara erken beslenmenin, ağrı durumuna ve pankreatik enzimlerin normalleşmesine bakılmaksızın verilebileceğini önermektedir (150, 151).
- Orta şiddetli ve şiddetli pankreatitlerde gastroduodenal inflamasyon ve/veya gastik çıkış obstrüksiyonuna yol açan sıvı koleksiyonun dıştan basısına bağlı olarak, postprandiyal ağrı, bulantı ve kusmaya bağlı olarak oral beslenme tolere edilemeyebilir. Hastalarda kalori ve protein ihtiyacı karşılanmadığı takdirde, enteral veya parenteral beslenme gerekebilir. Öte yandan lokal komplikasyonlar iyileşmeye başladığında, hasta tolere ettikçe oral beslenmeye başlanabilir ve güçlendirilebilir.

3.6.7.2. Enteral beslenme

Parenteral beslenmeden ziyade enteral beslenme, oral alımı tolere edemeyen orta şiddetli ve şiddetli akut pankreatitli hastalarda önerilmektedir (8, 101, 152, 153). Hastanın ağızdan gıda tüketimini gerçekleştiremeyeceği açık olunca enteral beslenme başlanmaktadır (örneğin yoğun bakım ünitesine transfer edildiğinde, organ yetmezliği geliştiğinde veya SIRS'ın 48 saat üzerinde persistan olması durumunda). Bu girişim hastalığın ilk üç veya dört günü içinde genellikle yapılmaktadır.

Bazı nütrisyon kılavuzlarında şiddetli akut pankreatiti olan hastalarda enteral nütrisyonun erkenden uygulanabileceğini (ilk 24-48 saat içinde) önermektedir.

Böylelikle, bu öneriyi destekleyen kanıtlar eksik olsa da, majör enfeksiyon riski azalabilir (149, 154, 155).

Enteral beslenme jejunal beslenme tüpünün Trietz ligamanının ötesine radyolojik veya endoskopik olarak yerleştirilmesini gerektirmektedir. Eğer nasojejunal beslenme tüpünün yerleştirilmesi mümkün değilse, nazogastrik beslenme başlanmalıdır. Nazogastrik ile nasojejunal beslenmeyi karşılaştıran iki kontrollü çalışmada APACHE II skorları, CRP seviyeleri, ağrı ve analjezik gereksiniminde anlamlı farklılık bulunmamıştır (156-158). Öte yandan bir başka küçük çalışmada nazogastrik beslenme, TPN ile karşılaştırılmış olup, nazogastrik beslenme grubunda pulmoner ve total komplikasyonlar artmış bulunmuştur (159).

Pankreatik sindirim enzimleri azaldığından ötürü yüksek proteinli, yağdan fakir, semi-elemental beslenme formülleri kullanılmaktadır. Saatte 25 cc ile başlanır ve hasta tolere ettikçe, ileus varlığında bile, günlük kalori ihtiyacının %30'u verilir. Abdominal ağrı, kusma (nazogastrik beslenme ile), şişkinlik veya diyare (>5 ve sulu veya >500 mL/24 saat, *Clostridium difficile* toxin ve ilaçla indüklenmiş diyare ekarte edilerek) hastanın formülü tolere edemediğini göstermektedir ve beslenme durdurulur.

Enteral beslenme intestinal bariyerin korunmasına yardım eder ve barsaktan bakteriyel translokasyonu önler. Enteral nütrisyonun bir diğer avantajı ise, parenteral nütrisyon ile ilişkili damar yoluna sekonder ve kan akışı enfeksiyonları gibi komplikasyonların görülmemesidir. Sekiz çalışmanın 2010 meta-analizinde, enteral nütrisyonun parenteral nütrisyon alanlarla kıyaslanmasında belirgin olarak mortaliteyi, multiorgan hasarını, sistemik enfeksiyonları ve cerrahiye ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir (160-163).

Sıvı koleksiyonu veya yükselmiş pankreas enzimlerinin varlığı oral veya enteral beslenme için kontrendikasyon değildir. Öte yandan hastaların bir subgrubunda ağrı, rekürren pankreatitle korelasyon göstermiştir ve sıvı koleksiyonu enteral veya oral beslenme ile kötüleşmiştir. Sıvı koleksiyonunun drenajı, oral alıma izin verebilir. Eğer sıvı koleksiyonu drenaj için uygun görülmezse veya enteral beslenme hedefine 48-72 saat içinde ulaşılamazsa, parenteral nütrisyon desteği verilmelidir.

3.6.7.3. Parenteral beslenme

Enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda parenteral n trisy n uygulanmalıdır ve parenteral n trisy nun enteral beslenmeye ek olarak verilmesi zararlı olabilir (164, 165).

- Mekanik ventile, ciddi hastalığı olan 2920 erişkin hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, sadece enteral n trisy n alan, enteral n trisy nun yanında erken parenteral n trisy n alan ve enteral n trisy nun yanında geç parenteral n trisy n alan hastaların 60 günlük mortalitesi karşılaştırıldı (165). Enteral n trisy nun yanında erken veya geç parenteral n trisy n alan gruplar, sadece enteral n trisy n alan gruba göre artmış mortaliteyle ilişkiliydi (%35'e karşılık %28).
- Kritik hastalığı olan 4640 hastayı içeren randomize bir çalışmadaysa, enteral n trisy n alan hastalara erken (yoğun bakım ünitesine kabulden sonra 48 saat içinde) veya geç (yoğun bakım ünitesine kabulden sekizinci günden sonra) parenteral n trisy n desteği verildi (164). Erken dönemde parenteral n trisy n verilen gruba göre, geç dönemde parenteral n trisy n başlanan grubun daha az oranda yoğun bakım ünitesiyle ilişkili enfeksiyonu (%23'e karşı %26, daha az mekanik ventilasyon oranı ve daha kısa süreli renal replasman tedavisi ihtiya ı (göreceli riskte %10 azalma) vardı.

3.6.8. Antibiyotikler

Akut pankreatitli hastaların %20'sine kadar hastada ekstrapankreatik enfeksiyon gelişmektedir (kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu) (166). Ekstrapankreatik enfeksiyonlar artmış mortalite ile ilişkilidir (167). Bir enfeksiyondan şüphe edildiğinde, enfeksiyon odağı araştırılırken antibiyotikler başlanmalıdır. Öte yandan eğer kültürler negatifse ve bir enfeksiyon odağı saptanamamışsa, antibiyotiklere devam edilmemelidir.

Hastalık tipine (intertisy l veya nekrotizan) veya şiddetine (hafıf, orta veya şiddetli) bakılmaksızın akut pankreatitli hastalarda profilaktik antibiyotik önerilmemektedir (153).

3.6.9. Pentoksifilin

Akut pankreatitin tedavisinde bir nonselektif fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin rolü araştırmalarla saptanmalıdır. Randomize bir çalışmada, şiddetli akut pankreatiti olduğu öngörülen 28 hastada, pentoksifilin veya plasebo tanıdan 72 saat içinde, 72 saat süreyle veya taburculuğa kadar uygulandı (168). Pentoksifilin ile tedavi edilen hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve hastanede yatış süresi plaseboya göre daha azdı fakat hastanede yatış süresi 4 günü geçmekteydi. Öte yandan iki grup arasında tümör nekroz alfa seviyeleri dahil inflamatuvar marker seviyelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

3.6.10. Antifungaller

Profilaktik veya terapötik antibiyotiklerin yanı sıra profilaktik antifungal tedavisi (örneğin flukonazol) önerilmemektedir (153). Nekrotizan pankreatitli olguların yaklaşık %9'unda fungal enfeksiyonlar oluşmaktadır. Öte yandan bu enfeksiyonların yüksek mortalite ile ilişkisi açık değildir (169).

3.6.11. Proteaz inhibitörleri

Akut pankreatitin tedavisinde proteaz inhibitörlerinin rolü net değildir. Klinik çalışmalardan ve bir meta-analizden doğan kanıtlar sadece şiddetli pankreatiti olan hastalarda mortalitede marjinal azalma göstermiştir. Intraarteryel uygulama bir diğer dezavantajdır (170-174). Bugün için bu ilaçlar önerilmemektedir.

3.7. Komplikasyonların tedavisi

Orta şiddetli veya şiddetli akut pankreatit hastalarında, ilk başvurudan sonraki 72 saat içinde sepsis bulguları veya klinik kötüleşme varsa hastalar pankreatik veya ekstrapankreatik nekroz ve lokal komplikasyonların varlığının değerlendirilmesi açısından kontrastlı batin BT ile taranmalıdır. Persistan organ yetmezliği ve ileri lokal komplikasyonları olan hastalar uzmanlaşmış merkezlere transfer edilmelidir (135).

3.7.1. Lokal komplikasyonlar

Akut pankreatitin lokal komplikasyonları peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreatik psödokist, akut nekrotizan koleksiyon ve duvarla sınırlandırılmış nekrozu içermektedir (127). Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu ve akut nekrotik koleksiyonlar pankreatitin başlangıcından sonra dört haftadan erken gelişebileceği gibi, pankreatik

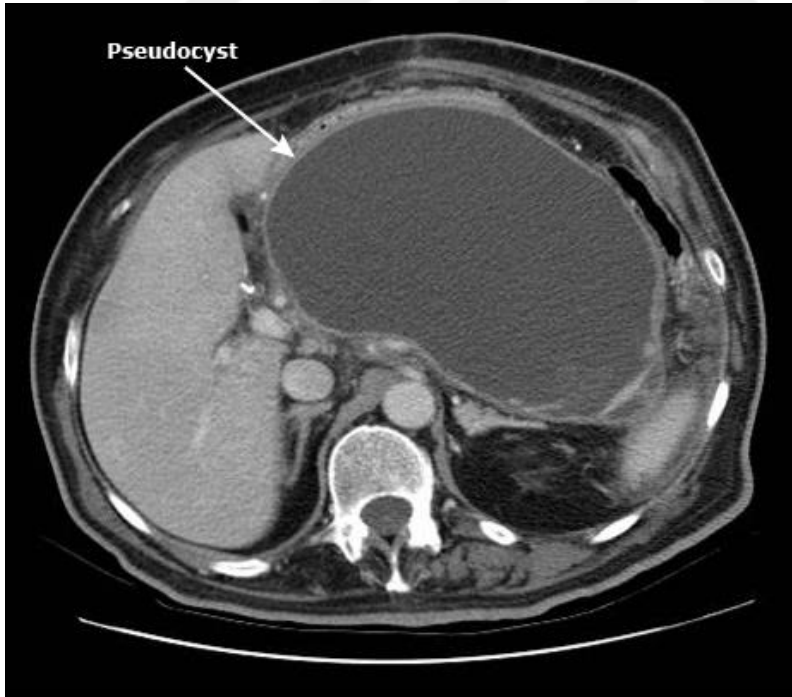
psödokist ve duvarla sınırlandırılmış nekroz genelde akut pankreatitin başlangıcından dört hafta ve sonrasında gelişmektedir.

3.7.1.1. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonu

Sıvı koleksiyonları genelde pankreatitin erken döneminde gelişmektedir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonunun iyi tanımlanmış sınırlı bir duvarı yoktur ve genelde asemptomatik kalmakta olup, drenaja gerek duyulmaksızın spontan olarak çözülmemektedir. Akut intertisyel pankreatit hastalarıyla yapılan bir çalışmada, birçok akut sıvı koleksiyonunun 7-10 gün içinde çözüldüğü ve sadece %6.8'nin pankreatik psödokist olarak dört haftanın üzerinde persiste etmiştir. (175).

3.7.1.2. Pankreatik psödokist

Pankreatik psödokist, sıvının enkapsüle koleksiyonu olup, inflamatuvar duvar pankreasın dışında iyi tanımlanmıştır ve minimal nekroz veya nekroz içermemektedir (resim 11). Pankreatik psödokist genelde intertisyel ödematöz pankreatitin başlangıcının dört haftasından sonra gelişmektedir.



Resim 11. Pankreatik psödokist. BT taramasında mideye bası yapan ve pankreası oblitere eden masif pankreatik psödokist izlenmektedir.

3.7.1.3. Akut nekrotik koleksiyon ve duvar sınırlı nekroz

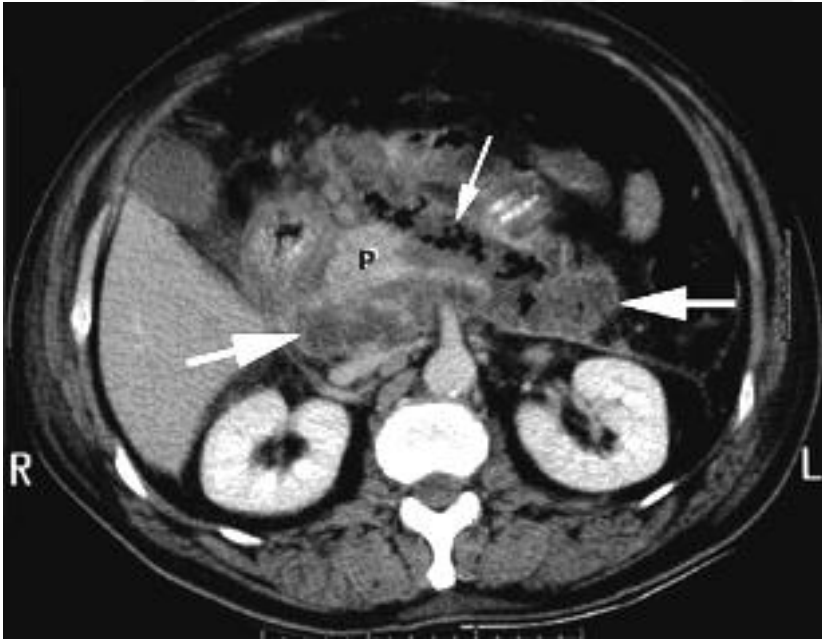
Nekrotizan pankreatit genellikle pankreas ve peripankreatik dokuları içeren nekroz olarak görülmektedir. Nekroz, değişken derecede sıvı ve nekroz içeren fakat

görülebilen duvarı olmayan akut nekrotik koleksiyon (resim 11) veya pankreatik ve/veya peripankreatik nekroz koleksiyonu içeren matür, enkapsüle, duvar sınırlı nekroz ile sonuçlanabilir. Her iki koleksiyon başlangıçta sterildir ama enfekte olabilirler.

3.7.1.3.1. Enfekte nekroz

Akut nekrotizan pankreatitte pankreatik enfeksiyonun varlığı, mortalite ve morbiditenin öncü bir nedenidir (resim 10). Pankreas nekrozu olan hastaların yaklaşık üçte biri enfekte nekroz geliştirmektedir (101). Nekrozun sınırı ve enfeksiyon riski arasında bir korelasyon yoktur. Nekrotizan pankreatitin seyrinde erken dönemde enfeksiyon gelişebileceği gibi, genelde geç klinik dönemde (10 günden sonra) görülmektedir (176, 177). Enfeksiyonların çoğu (yaklaşık %75'i) barsak kökenli organizmalar olup, polimikrobiyaldir (örneğin *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterococcus*).

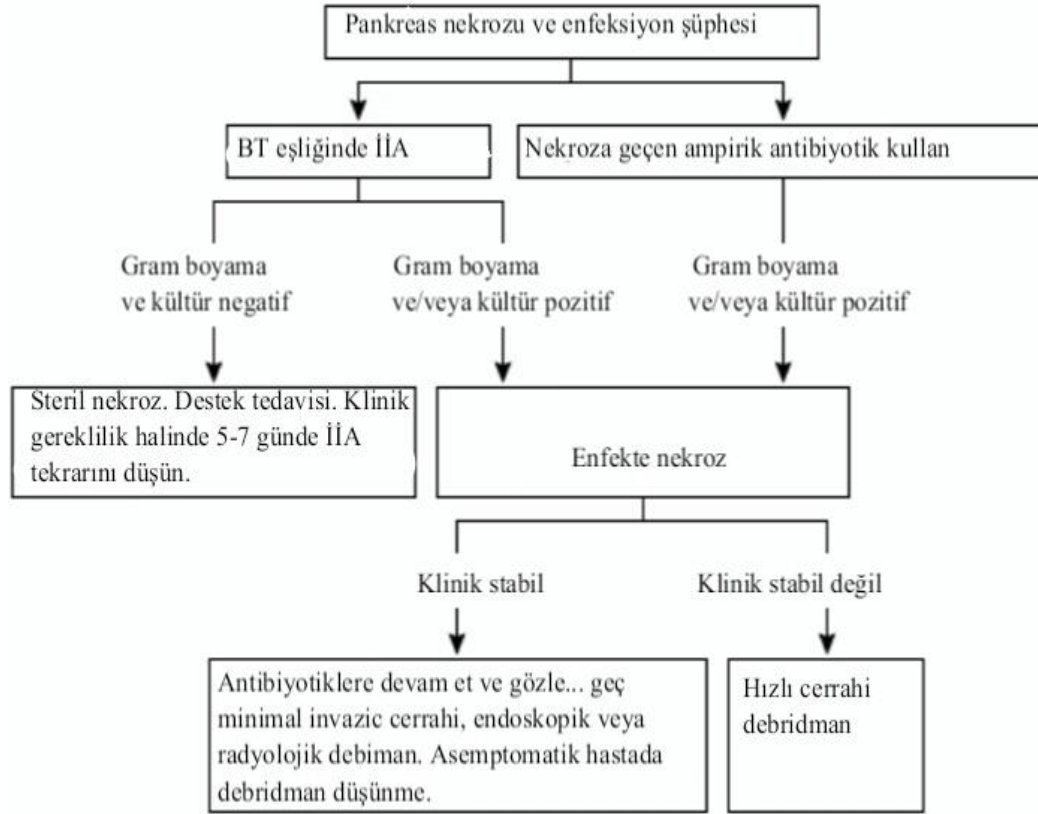
Enfekte nekroz (resim 12, abse), pankreatik veya ekstrapankreatik nekrozu olan, klinik durumu iyileşmeyen (klinik instabilite veya sepsis bulguları görülen) veya hospitalizasyonun 7 ila 10. gününden sonra düzelmeyen hastalarda şüphe edilmelidir.



Resim 12. Pankreatik abse. Abdominal ağrısı, ateşi ve sarılığı olan hastanın BT taramasından nekrotik olan sentral pankreasta hava (ince ok), akut sıvı koleksiyonu (kalın oklar) ve geride kalan küçük rezidüel pankreatik baş (P).

Pankreasta nekroz şüphesi olan hastaların tedavisi tartışmalıdır ve algoritmada belirtilmiştir (algoritma 1). Bu hastalara öncelikle BT eşliğinde ince iğne aspirasyonu

uygulanmalıdır ve böylelikle Gram boyama ile kültür uygulanıp, uygun veya ampirik antibiyotikler başlanabilir (178, 179). Eğer ampirik antibiyotik başlanırsa, pankreatik nekroza penetre olabilen antibiyotikler kullanılmalıdır (örneğin karbapenemler veya kinolonlar ve metronidazol).



Algoritma 1. Enfeksiyondan şüphe edildiğinde pankreatik nekrozun tedavisi. Pankreatik veya ekstrapankreatik nekroz, kliniği kötüleşen veya hospitalizasyondan sonraki 7-10 gün içinde iyileşme görülmeyen hastalarda enfekte nekrozdaki şüphe edilmelidir. Bu hastalarda, (1) Öncelikle BT eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapıp, Gram boyama ve kültür rehberliğinde uygun antibiyotik verilmelidir veya (2) BT eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılmadan ampirik antibiyotik verilmelidir. Enfekte nekrozlu hastalarda, pankreatik nekroza penetrasyonu olan antibiyotiklerin kullanımı yararlı olabilir ve girişimi geciktirip, mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Enfekte nekrozu olan stabil hastalarda, cerrahi, radyolojik ve/veya endoskopik drenaj, nekrozun etrafından duvar gelişimine izin vermek üzere tercihen 4 hafta ertelenmelidir.

BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastalarda mikrobiyolojik sonuçlar beklenirken antibiyotikler uygulanmalıdır. Kültürler negatifse, antibiyotikler kesilir. Enfeksiyon varlığı kanıtında, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotikler düzenlenmelidir. Bakteriyel enfeksiyonun kanıtı varsa, pankreatik nekrozun debridmanı (nekrozektomi) düşünülmelidir (172, 176). Öte yandan enfekte nekrozu olan stabil hastalarda, antibiyotiklere devam edilerek nekrozektomi en az dört hafta geciktirilmeye denir. Nekrotik sıvı koleksiyonunun devam eden konservatif tedavisi minimal invaziv devrimanın daha sonraki bir tarihte temiz nekrotik debrisini temizlemesine izin vermektedir (180-183). Ayrıca enfekte nekrozu olan bazı hastalar, girişim gerektirmeyecek kadar iyileşme göstermektedir.

Nekrozektomi öncelikle minimal invaziv bir yaklaşımla (endoskopik veya perkütanöz radyolojik) denenmelidir. Açık cerrahi nekrozektomisi, eğer minimal invaziv metodlar mümkün değilse veya başarısızsa uygulanmalıdır (8, 184).

3.7.1.3.2. Steril nekroz

Eğer BT eşliğinde ince iğne aspirasyonu sterilse antibiyotiklere devam edilmez ve konservatif tedaviye dört ila altı hafta devam edilir. Steril nekrozu olan hastalarda antibiyotik kullanımı, enfekte nekrozun gelişimini önlemek amacıyla önerilmemektedir. Steril nekroz tedavi gerektirmez. Steril nekrozu olan ve enfeksiyon (örneğin ateş, lökositoz) bulgusu olmayan hastalarda girişim gereksinimi (radyolojik, endoskopik veya cerrahi) şu durumları içermektedir (8, 152):

- Akut pankreatitin başlangıcından dört ila sekiz hafta sonra kitle etkisine bağlı gastrik çıkış, intersitinal veya biliyer obstrüksiyon varlığı
- Persistan semptomların (örneğin abdominal ağrı, bulantı, kusma, anoreksi veya kilo kaybı) akut pankreatitin başlangıcından sonraki sekiz haftanın üzerinde devam etmesi
- Akut pankreatitin başlangıcından sekiz hafta sonrasında devam etmeyen kanal sendromu (pankreatik kanalın tam kesimi) ve nekrozla birlikte persistan semptomatik koleksiyon

Steril nekrozu ve sistemik toksisite bulguları (örneğin ateş, hipotansiyon, lökositoz) olan hastalarda BT eşliğinde ince iğne aspirasyonunun 5-7 gün içinde tekrarı önerilmektedir (173).

3.7.2. Peripankreatik vasküler komplikasyonlar

3.7.2.1. Splanknik venöz tromboz

Splanknik venöz tromboz (splenik, portal ve/veya mezenterik venlerde) akut pankreatitli hastaların %1-24'ünde görüntülemelerinde, hastalığın şiddeti ve görüntüleme modalitesine bağlı olarak insidental olarak bulunur (131).

Tedavide altta yatan pankreatitin tedavisine odaklanılmalıdır ve böylelikle trombozun spontan rezolüsyonu gerçekleşebilir. Eğer pıhtı, hepatik dekompresyon veya barsak perfüzyonlarının bozulmasıyla sonuçlanan, portal veya süperior mezenterik venlere uzanıyorsa, teorik olarak pankreatik nekroza veya sıvı koleksiyonuna kanama olasılığına rağmen, antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Kronik pankreatite bağlı splanknik ven trombozu olan hastalara kıyasla, variköz kanama gibi komplikasyonlar nadirdir ve profilaktik splenektomi önerilmemektedir (185).

3.7.2.2. Psödoanevrizma

Akut pankreatitin nadir fakat önemli bir komplikasyonu psödoanevrizmalardır ve açıklanamayan gastrointestinal kanaması olan, hematokrit değerinde düşme görülen veya pankreatik sıvı koleksiyonunda ani genişleme görülen akut pankreatitli hastalarda şüphe edilmelidir.

3.7.2.3. Adominal kompartman sendromu

Abdominal kompartman sendromu, yeni bir organ hasarı ile birlikte intra-abdominal basıncın > 20 mmHg üzerine seyretmesi olarak tanımlanmaktadır (8). Şiddetli pankreatiti olan hastalar, agresif sıvı resüsitasyonu, peripankreatik inflamasyon, asit ve ileusa bağlı doku ödemi nedeniyle artmış intra-abdominal hipertansiyon ve abdominal kompartman sendromu riski altındadır (186). Yoğun bakım ünitesindeki hastalar potansiyel kompartman sendromu açısından izlenmeli, mesane basıncı seri olarak ölçülmelidir (148).

3.7.3. Sistemik komplikasyonlar

Akut pankreatitli hastalarda altta yatan komorbiditelerin alevlenmesi (örneğin koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı) riski artmıştır. Ayrıca bu alevlenmelerin tedavisinde, hastada alkol çekilmesi veya hiperglisemi gibi diğer komplikasyonlar da tedavi edilmelidir.

Akut pankreatitli hastalarda prediyabet ve diyabet gelişimi riski akut pankreatitin ilk atağından sonra artmıştır (12). 2014 yılında yapılan 24 prospektif çalışmanın meta-analizinde, ilk akut pankreatit epizodunu yaşayan 1102 hasta incelenmiş ve ilk 12 ay içinde hastaların %15'i yeni diyabetes mellitus tanısı almıştır. Akut pankreatit atağından sonraki beş yıl içinde diyabet riski belirgin olarak artmaktadır.

3.8. Altta yatan predispozan nedenlerin tedavisi

3.8.1. Biliyer pankreatit

Biliyer pankreatitli hastalarda, taşların çoğu duodenuma geçmektedir. Öte yandan hastaların küçük bir bölümünde, safra kanalı veya ampulla vateride obstrüktif taşlar, akut pankreatit ve kolanjitte sonuçlanan persistan biliyer ve pankreatik kanal obstrüksiyonu yapabilir.

3.8.1.1. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

ERCP, biliyer pankreatit ve kolanjiti olan hastalarda, erken dönemde (yatıştan sonraki ilk 24 saatte) yapılmalıdır. Diğer ERCP endikasyonları arasında, ana biliyer kanal obstrüksiyonu (görüntülemeye izlenebilir taş), genişlemiş ana biliyer kanal veya kolanjit olmaksızın artmış karaciğer enzimleri yer almaktadır.

Ana safra kanalı obstrüksiyonu yokluğunda, ERCP (hafif veya şiddetli) biliyer pankreatitte, kolanjit yoksa endike değildir. Kolanjit yokluğunda biliyer kanal obstrüksiyonundan şüphe ediliyorsa, 24-48 saat sonra karaciğer enzimlerindeki iyileşme belirlenmeli veya MRCP veya endoskopik ultrasonografi (EUS) ile ana safra kanalında taş varlığı araştırılabilir.

ERCP öncesi EUS/MRCP endikasyonları:

EUS veya MRCP, şu hastalarda ERCP öncesi uygulanmalıdır:

- Karaciğer enzim testlerinde persistan yükselme ve/veya kolanjitin eşlik etmediği ortak biliyer kanal dilatasyonu
- Gebe hastalar
- ERCP'yi teknik olarak zorlaştırabilecek değişken anatomi

EUS veya MRCP'de taş bulunan hastalara, gelecekte biliyer pankreatit ataklarını önleyecek olan ERCP ile sfinkterotomi ve taş ekstraksiyonu gereklidir. Öte yandan

kolesistektomi yokluğunda, hastalar akut kolesistit, biliyer kolik ve kolelityazise bağlı safra kesesi komplikasyonları riski altında kalacaktır.

Akut kolanjitli ve persistan obstrüksiyonu olan hastalarda, acil (yirmi dört saat içinde) ERCP ile papillotomi veya cerrahi girişimle kanaldaki taşın çıkarılması biliyer pankreatitin şiddetini azaltacaktır (8, 187, 188, 189, 190).

Biliyer pankreatitli ve persistan obstrüksiyonu olan ve kolanjiti olmayan hastalarda, ERCP gerekebileceği gibi, acil ERCP tartışmalıdır (8). Üç meta-analiz ve bir çoklu merkezli çalışmada farklı sonuçlara ulaşılmıştır (189-192). İki meta-analize göre erken ERCP, kolanjiti olmayan hastalarda öngörülen şiddetten bağımsız olarak genel komplikasyonların ve mortalitenin riskinde anlamı bir azalmaya yol açmamıştır (190, 192). Bir diğer meta-analizde, beş prospektif randomize çalışma, 702 hastayı içermiş olup, erken ERCP pankreatitle ilişkili komplikasyonları azaltmış olup, şiddeti pankreatiti olduğu öngörülen hastalarda mortaliteyi azaltmamıştır. Hafif pankreatiti olan hastalarda herhangi bir yarar gözlemlenmemiştir (191).

3.8.1.2. Kolesistektomi

Biliyer pankreatiti olan tüm hastalarda kolesistektomi, endoskopik sfinkterektomi uygulananlar dahil, pankreatitin iyileşmesinden sonra uygulanmalıdır (193). Hafif pankreatit geçiren hastalarda, kolesistektomi iyileşmeden yedi gün sonra, aynı hastane içerisinde güvenle gerçekleştirilebilir (194, 195). Şiddetli nekrotizan pankreatiti olan hastalarda, kolesistektomi aktif inflamasyon çözülüp, sıvı koleksiyonu gerileyip, stabilize olana kadar ertelenmelidir (194).

Kolesistektomi uygulanmasındaki başarısızlık, 6 ila 18 hafta içinde %25-30 rekürren akut pankreatit, kolesistit veya kolanjit riskiyle ilişkilidir (196). Sfinkterotomi yapılmayan hastalarda rekürren pankreatit riski en yüksektir.

Eğer ana safra kanalında safra taşı klinik olarak yüksek şüpheliyse (örneğin persistan veya karaciğer testleri bozukluğunun kötüleşmesi veya kolanjit varlığında), preoperatif ECPR en iyi test olup, yüksek olasılıkla terapötik girişim (sfinkterotomi, taş ekstraksiyonu) olasılığı vardır. Eğer persistan ana safra kanalı taşı şüphesi düşükse (örneğin karaciğer testleri normalleşirse), kolesistektomi sırasında intraoperatif kolanjiogram, ERCP ile ilişkili morbiditeyi önlemek açısından, tercih edilir. Düşük-orta riskli hastalarda, MRCP veya EUS preoperatif olarak uygulanmalı ve ortak safra

kanalındaki taş varlığı dışlanmalıdır (197). Eğer ana safra kanalında taşlar veya çamur varsa, o zaman preoperatif ERCP uygulanabilir.

3.8.2. Safra çamuru

Safra çamuru olan çoğu hasta asemptomatiktir. Öte yandan safra çamuru, diğer belirgin nedeni olmayan akut pankreatitli hastaların %20-40'ında genellikle bulunur. Ultrasonografinin safra çamurunu tespit etmedeki sensitivitesi düşüktür. Eğer neden belli değilse, tek bir atakta bile EUS uygulanır ve safra kesesinde veya safra kanalında mikrolitiazis araştırılır.

Pankreatit atağı yaşayan ve safra çamuru olan hastalarda kolesistektomi uygulanmalıdır (150, 198). Çalışmalara göre safra çamuru, pankreatite neden olabilir ve bu hastalar girişimden yarar görebilir (57, 199). Randomize bir çalışmada, 85 hasta, idiyopatik kabul edilen ilk ataklarından sonra laparoskopik kolesistektomi veya konservatif izleme yönlendirilmiştir (200). Ortalama 36 aylık bir izlemde, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda, kontrol grubuna göre daha az sayıda rekürren idiyopatik akut pankreatit görülmüştür (%10'a karşılık %30). İdiyopatik kabul edilen akut pankreatit atağının bir hastada önlenmesinde toplam olarak beş hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir. Öte yandan, küçük safra taşlarını veya safra çamurunu belirlemek için EUS uygulanmamıştı. Safra taşları veya safra çamuru kolesistektomi uygulanan 39 hastanın 23'ünde cerrahi sırasında tespit edilmişti (%59).

3.8.3. Hiperkalsemi

Hiperkalsemi akut pankreatitin nadir bir nedendir. Eğer varsa, tedavi serum kalsiyum seviyesinin normale döndürülmesine ve altta yatan etyolojiye yönelik yapılmalıdır.

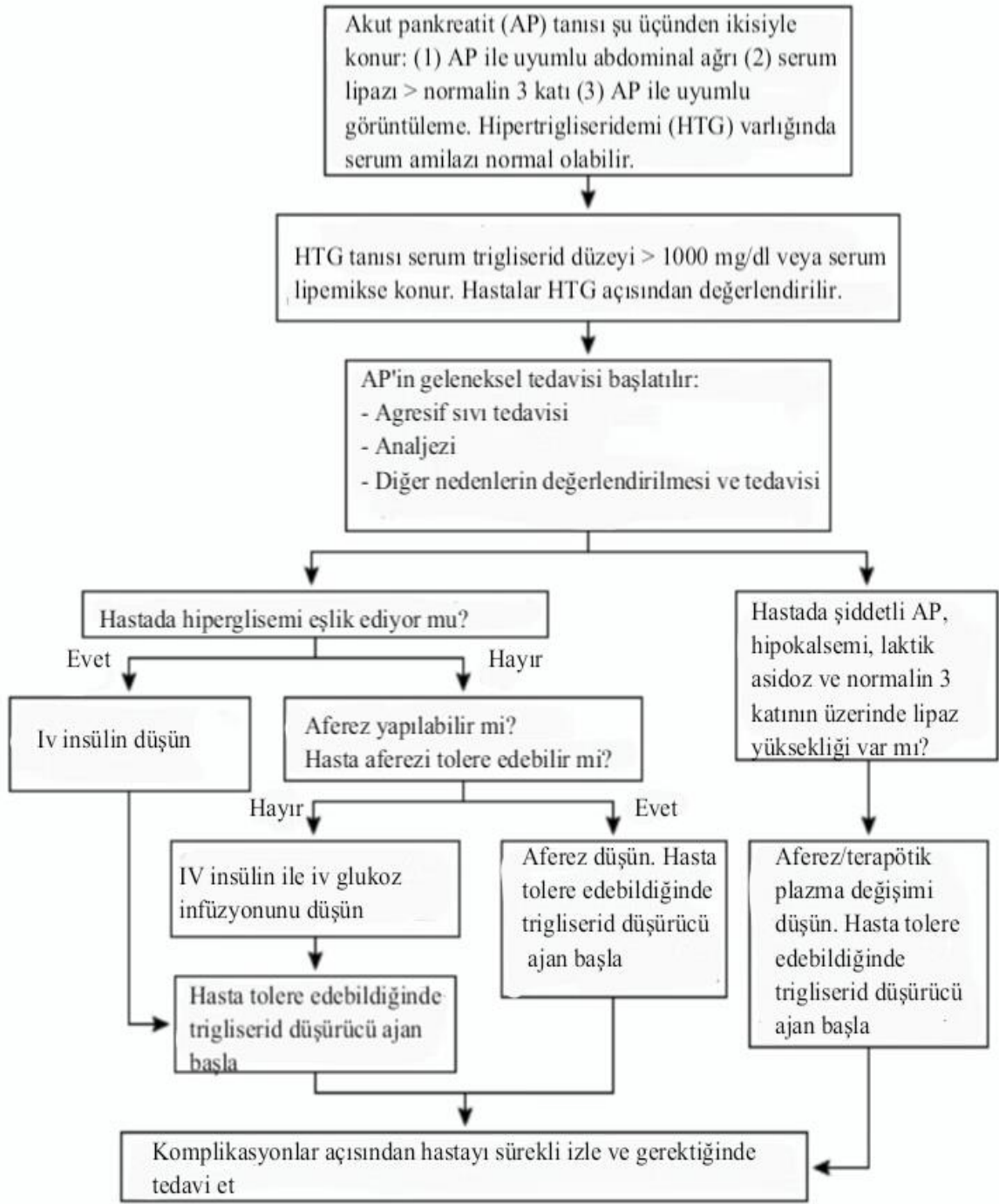
3.8.4. Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi (HTG) olan hastalarda ilk amaç, trigliserid (TG) düzeyini kontrol ederek, HTG'nin önlenmesidir (201). Çocuklarda ve erişkinlerde, lipoprotein metabolizmasının kalıtsal bir bozukluğu, trigliserid seviyesini normale getirerek (<200 mg/dl) pankreatit önlenabilir. Akut pankreatit riski, trigliserid seviyesi hafif anormal olsa bile, trigliserid seviyesi düştükçe, azalmaktadır (202).

Hiperşilomikronemide, egzersiz ile birlikte yağın ve basit şekerin diyetle kısıtlanması gereklidir. Hipertrigliseridemi ilişkili pankreatitin orta ve yüksek HTG düzeyi olan hastalarda önlenmesinde, tedavide ilk sıra ajan olarak fibrat kullanılır. Niasin ve n-3 yağ asitleri kullanılabilecek diğer ajanlar olup, bu ilaçlar tek başlarına statinlerle birlikte orta ve şiddetli trigliserid seviyesi olan hastalarda kullanılabilir (203).

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit geliştiren hastalarda, tedavi akut pankreatitin geleneksel tedavisini ve serum trigliserid seviyesinin ilk hedefe getirilmesini (< 500 mg/dl) içermektedir. Trigliserid seviyesini 500 mg/dl'nin altında tutmak, birçok vaka serisinde klinik iyileşme ile bağlantılı gösterilmiştir (26).

Aferez, insülin ve heparin dahil birçok tedavi modalitesi önerilmiştir. Tedavide, aferez ile insülin ve heparini karşılaştıran randomize çalışma veya ciddi HTG tedavisi için belli bir kılavuz bulunmamaktadır. Mevcut literatüre göre, hastanın eşlik eden hiperglisemisi (glukoz > 500 mg/dl) olup olmamasına göre bir algoritma geliştirilmiştir (algoritma-2) (204-210). Amaç pankreatitin nekroza ilerlemesini ve organ hasarını önlemektir.



Algoritma 2. Hipertrigliseridemi ile ilişkili akut pankreatiti olan hastalarda tedavi algoritması

3.8.4.1. Konvansiyonel tedavi

Akut pankreatitin, agresif hidrasyon, analjezi ve potansiyel diğer akut pankreatit nedenlerine yönelik konvansiyonel tedavisi başlanmalıdır. Trigliserid alımı kısıtlanmalıdır.

3.8.4.2. Aferez

Aferez terimi, kanın medikal bir aletten geçirilerek komponentlerin ayrılması ve ardından kalan komponentlerin vücuda döndürülmesini içeren genel bir işlemi tanımlamaktadır. Plazmaferez plazmanın %15'e kadar ayrılması, komponentleri boyutlarına göre ayıran bir membran kullanılarak filtrasyonudur. Terapötik plazma değişimi ise plazmanın ayrılması ve kolloid solüsyonlarla (örneğin albümin veya plazma) değişimidir (211). Terapötik plazma değişimi, hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit hastalarında aferez gerektiğinde seçilen tedavi modalitesidir; çünkü filtreler plazma trigliseridleriyle tıkanmaktadır (212).

Çoğu vakada, etyolojiye bağlı olarak hipertrigliseridemi geçicidir ve 2-3 gün içerisinde normale yakın düzeye dönmektedir (213). Öte yandan şiddetli veya çok şiddetli hipertrigliseridemi ve yüksek lipaz seviyesi (normalin üst limitinin üç katını geçen) çok yüksek serbest yağ asitleri ile ilişkilidir ve akut pankreatit ile birlikte TLR2 ve TLR4'ün serbest yağ asitleri ile doğrudan aktivasyonu sonucu sistemik enflamasyonla komplike olabilir (214). Böyle şiddetli hipertrigliseridemiye bağlı pankreatiti olan hastalarda aferez yararlı ve potansiyel olarak hayat kurtarıcı görülmektedir (204, 211, 215, 216). Eğer serum trigliseridi 1000 mg/dl'nin üzerinde ve serum lipazı normalin üst limitinin üç katını aşmaktaysa ve hipokalsemi, laktik asidoz veya enflamasyonun kötüleştiğinin veya organ disfonksiyonun belirtileri varsa ve aferez için kontrendikasyon yoksa aferez, özellikle terapötik plazma değişimi önerilmektedir.

Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatiti hastalarla ilgili birçok vaka bildirimi ve seride, aferez tanımlanmıştır (215, 217-227). Yedi hastalık bir seride, ortalama trigliserid seviyesi 1406 mg/dl olup, bir plazma değişim seansı ile trigliserid seviyesinde %41'lik düşme bildirilmiştir (222). Bir başka vaka bildiriminde trigliserid seviyesi üç günlük aferezden sonra 2410'dan 138 mg/dl'ye inmiştir (227). Bu yayınlarda adjuvan terapi olarak intravenöz insülin, intravenöz heparin veya oral statin kullanımı bildirilmemiştir (211).

Antikoagülan olarak heparin yerine sitrat kullanılabilir. Gözlemsel bir kohort çalışmada, 111 hastanın 103'ünde hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit atağı vardı ve plazmaferéz sırasında sitrat antikoagülasyonu, heparinle antikoagülasyona göre anlamlı seviyede mortalite azalması ile ilişkiliydi (%1 karşılık %11). Sitrat antikoagülasyonu sağkalımda bağımsız bir öngördürücü faktördü (228). Plazma değişiminde çift membran filtrasyon aferezi ile kıyaslandığında, serum lipidlerini ayırma oranı çift membran filtrasyon aferezinde daha düşüktü (212).

Aferez uygulamalarında maliyet ve ulaşılabilirlik üzerine kaygılar bulunmaktadır. Bir döngüden sonra serum trigliseridi kontrol edilebilir ve eğer 500 mg/dl'den düşükse, aferez durdurulabilir. Eğer trigliserid seviyesi yükselirse (>500 mg/dl), aferez tekrarlanır.

Aferezin erken uygulanmasında yarar var olduğu düşünülmektedir. Genelde aferez en kısa sürede uygulanmalıdır. On hipertrigliseridemi ilişkili pankreatit vakanın derlemesinde, dokuz hastaya 48 saat süreyle aferez ile birlikte heparin ve insülin uygulanmıştı ve sonuçlar başarılıydı (229).

3.8.4.3. İnsülin

Eğer aferez uygulanamıyor veya hasta aferezi tolere edemiyorsa veya hastanın serum glukoz değeri 500 mg/dl'nin üzerindeyse, sürekli intravenöz insülin infüzyonu, yoğun bakım ünitesinde uygulanır. İntravenöz infüzyona regüler insülin 0.1-0.3 ünite/kg/saat hızında başlanır. Kan şekeri 150-200 mg/dl seviyesinde olan hastalarda ayrı bir infüzyonla %5 dekstroz desteği verilerek insülin infüzyonuna bağlı hipoglisemi önlenir. Glukoz seviyesini takip etmek üzere, serum glukoz düzeyi her saat ölçülmelidir ve buna göre insülin infüzyonu ayarlanmalıdır. Trigliserid seviyesi her 12-24 saatte izlenmeli ve insülin ihtiyaca göre ayarlanmalıdır. Birkaç gün içinde trigliserid seviyesi 500 mg/dl'nin altına düştüğünde intravenöz insülin infüzyonu durdurulmalıdır.

Birçok rejimin trigliserid seviyesini 3,5-4 günde 500 mg/dl'nin altına düşürdüğü bildirilmiştir (208, 209, 210). İntravenöz insülin, hipertrigliseridemiye bağlı şiddetli akut pankreatit hastalarında subkutanöz insülin uygulamasından daha etkili olabilir (208, 209). İnsülin, trigliserid seviyesini şilomikron ve VLDL metabolizmasını gliserol ve serbest yağ asidine doğru hızlandıran enzim olan lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak düşürmektedir (230, 231). İnsülin ayrıca adiposit trigliseridini kıran ve dolaşıma serbest yağ asidi salan anahtar enzim olan hormon sensitif lipazı adipositlerde

inhibe etmektedir. Hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatit sıklıkla kontrolsüz diyabet hastalarında görüldüğünden, insülin hem trigliserid hem de glukoz seviyesini düşürmektedir.

3.8.4.4. İnsülin ve heparin

Heparinin rolü tartışmalı olup, kullanımı önerilmemektedir. Heparin, endotelyal lipoprotein lipazın dolaşıma salınımını stimule etmektedir ve insülin verilmeden hipertrigliseridemiye bağı pankreatitlerin tedavisinde kullanılmıştır (229, 232, 233). Birçok vaka raporu ve seride hipertrigliseridemiye azalmak üzere heparin ve insülinin kullanımı tanımlanmıştır (204-207, 234).

Çalışmalarda çeşitli yollardan, değişen dozlarda insülin ve heparin uygulanmıştır (204, 205, 234). Örneğin, iki bildiride 5000 ünite subkutan heparin günde iki kez, intravenöz insülinle beraber kullanılmıştır (205, 234). Hem sağlıklı gönüllüler hem de diyaliz hastalarında, düşük moleküler ağırlıklı heparinin, heparin kadar etkin olarak lipoprotein lipaz depolarını azalttığı bulunmuştur (235, 236).

Hipertrigliserideminin tedavisinde intravenöz heparin ve insülinin kombinasyondaki başarının raporlanmış olmasına rağmen, heparinin hipertrigliserid ilişkili akut pankreatite kullanımı daha dikkatle incelenmiştir. Heparin lipoprotein lipaz seviyesini başlangıçta dolaşımda yükseltirken takiben lipoprotein lipazın hepatik yıkılması hızla artmaktadır (237). Bu yıkım lipoprotein lipazın plazmadaki deposunda azalmaya katkı sağlamaktadır ve sonuçta şil mikron seviyesinde artış görülmektedir (238). Heparinde görülen yararın geçici oluşu, heparinin monoterapi olarak veya insülinle birlikte kullanımına yönelik soruları beraberinde getirmiştir. Heparinle ilgili bir diğer kaygı da, hipertrigliseridemi ilişkili akut pankreatitin patofizyolojisinde trigliseridlerin değil serbest yağ asitlerinin aracı olduğudur. Trigliserid seviyelerinin hızlı düşürülmesine karşılık, serbest yağ asitlerine dönüşüm durumu iyileştireceği yerde kötüleştirebilir. Ayrıca heparin kanama riskini arttırmaktadır. Plazmaferez çalışmasında sitratla heparinin karşılaştırılmasında, sitratla daha iyi sonuçlar alınmış olup, heparin zararlı bulunmuştur (228).

3.8.4.5. Antihiperlipidemik tedavi

Hipertrigliseridemi ile ilişkili pankreatit atağı geçiren hastalarda antihiperlipidemik ajanlar (örneğin oral gemfibrozil 600 mg günde iki kez) adjuvan tedavi olarak başlanmalıdır.

3.8.4.6. Uzun dönem tedavi

Oral antihiperlipidemik ajanlar ve diyetle yağ kısıtlaması rekürren akut pankreatit ataklarının ve hipertrigliserideminin komplikasyonlarının önlenmesi açısından gerekebilir. Akut pankreatit atağı iyileştikten sonra ve özellikle diyet ve oral ilaç tedavisine uyum gösteremeyen hastalarda, periyodik aferez bazı vakalarda sürekli tedavi olarak başarıyla kullanılmaktadır (239).

4. AKUT PANKREATİTİN ŞİDDETİNİN ÖNGÖRÜLMESİ

1988-2003 yılları arasında akut pankreatitin mortalitesi, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki büyük epidemiyolojik çalışmalara göre %12'den 2'ye gerilemiştir (4). Öte yandan şiddetli hastalığı olan subgruplarda mortalite oranı çok daha yüksektir. Şiddetin öngörülebilir olması, morbidite ve mortalite açısından artmış risk altında olan hastaların ayrılmasını sağlayacak ve hastaların yoğun bakım ünitesine alınmasında ve spesifik girişim uygulanacak hastaların seçiminde erken uygun triaj sağlayacaktır.

Akut pankreatitin şiddetini öngörmeye klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerine dayalı olarak, çeşitli skorlama sistemleri ve serum markerleri ile çokça prediktif model geliştirilmiştir (240). Bunlardan bazıları hastaların kabulünde, triaj amacıyla uygulanabileceği gibi, diğerleri ilk 48 veya 72 saatten sonra gerçekleştirilebilmektedir.

Öte yandan bu prediktif modellerin, şiddetli akut pankreatitin düşük prevalansından dolayı (%15-25) düşük spesifitesi (örneğin yüksek yanlış pozitif oranı) bulunmaktadır ve bu da düşük pozitif prediktif değerlerle sonuçlanmaktadır (241). Ek faktörlerin (örneğin biyokimya, genetik polimorfizm ve mutasyonlar, proteomik ve metabolik paternler) ile analiz metodlarının gelecekte prediktif modellere katkıda bulunması beklenmektedir (242).

4.1. Klinik öngörüler

4.1.1. Klinik değerlendirme

Hasta kabulü esnasında, klinik ve laboratuvar verilere dayalı olarak değerlendirmek akut pankreatitin şiddetini düşük tahmin edebilir. Bir derlemede, akut pankreatitin şiddetini öngörmeye uzman klinisyenlerin klinik değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri sırasıyla %39, %93, %66 ve %82'ydi (243).

4.1.2. İleri yaş

Birçok çalışmada, kesim değeri farklı bildirimlerde 55 ila 75 yaş arasında değişse de ileri yaşın daha kötü prognozla ilişkili olduğu sonuçlanmıştır (101, 244). Tanımlayıcı

bir çalışmada, 75 yaşın üzerindeki hastalarda, 35 yaş ve altındakilere göre ilk iki haftada 15 kat artmış ölüm riskine sahipti ve 91 gün içinde bu oran 22 kattı (244).

4.1.3. Cinsiyet

Hastanın cinsiyeti bazı bildirilerde bir prediktör olarak gösterilememiştir (101).

4.1.4. Alkolik pankreatit

Pankreatitin bir nedeni olarak alkol, artmış pankreatik nekrozla ve bazı raporlara göre artmış entübasyon ihtiyacıyla ilişkilidir (101, 245, 246).

4.1.5. Hastaneye başvurunun zamanlanması

Semptomların başlamasından hastaneye başvuru arasındaki zaman aralığı 24 saatten kısa sürelidir. Rebound hassasiyet ve/veya defans en az bir bildiriye göre artmış pankreatit şiddetiyle ilişkilidir (247).

4.1.6. Obezite

Birçok çalışmada obezite (beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olması) şiddetli pankreatit açısından bir risk faktörüdür. (248).

4.1.7. Organ yetmezliği

Erken ve persistan organ yetmezliği, uzamış hastanede kalışın ve artmış mortalitenin güvenilir bir belirteçidir. Bir raporda, hasta kabulünden 72 saat içindeki organ yetmezliği yayılmış pankreatik nekroz ve %42'lik mortalite oranıyla ilişkilidir (249). Birçok uyumlu çalışma organ yetmezliğinin gelişiminin ve klinik seyrin beklenmeyen sonuçlar açısından daha iyi bir prediktör olduğunu bulmuştur. Bir çalışmada persistan ve kötüye giden (48 saat üzerindeki) organ yetmezliğinin, sırasıyla %21 ve %55 oranında mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (250). Öte yandan, persistan olmayan (48 saat içinde gerileyen) erken organ disfonksiyonu mortalite ile ilişkili değildi. İkinci bir çalışmada geçici organ yetmezliği %1.4 oranında mortalite ile ilişkili bulunmuş olup, persistan organ yetmezliğinde oran %35'ti (251). Persistan organ hasarı şiddetli pankreatitin genel olarak kabul edilen bir kriteridir.

4.2. Laboratuvar ve radyolojik prediktörler

4.2.1. Hemokonsantrasyon

Akut pankreatit üçüncü boşluğa kayıplarla sonuçlanmakta ve bu da hemokonsantrasyon ile yüksek hematokrit seviyelerine yol açmaktadır. Akut pankreatitin şiddetinde hematokrit değerini bir prediktör olarak değerlendiren çalışmaların çeşitli sonuçları vardır (252-255). Farklılıklar kesim değerinde seçilen farklılıklar ve örneklerin alınma zamanına bağlı olabilir. Bu farklılıklara rağmen hasta kabulünde ve ilk 24 saatte normal veya düşük hematokrit seviyesinin genellikle hafif klinik gidişatla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

4.2.2. C-reaktif protein

CRP, karaciğerin akut faz yanıtı olarak İL-1 ve İL-6'ya verdiği yanıttır. Kırk sekizinci saatte 150 mg/L'nin üzerindeki CRP değeri, şiddetli hastalıktan hafif olanı ayırmaktadır. Şiddetli pankreatitte 48. saatte CRP'nin 150 mg/L'den yüksek olmasının sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %80, %76, %67 ve %86'dır (243).

CRP, pankreatitin şiddetine paralel olarak artmaktadır, ölçümü pahalı değildir ve test yaygın olarak bulunmaktadır (256, 257). Özellikle 48. saatteki CRP değeri hastalığın şiddetini öngörmeye önerilmektedir.

4.2.3. Kan üre nitrojeni

Hasta tabanlı geniş bir kohortta, akut pankreatitin mortalitesini öngörmeye seri BUN ölçümleri, en güvenilir rutin testi (140). İlk 24 saatte BUN'daki her 5 mg/dL'lik yükselmenin mortalitede düzeltilmiş odds ratio (OR) değeri 2.2 idi.

Aynı grubu içeren, 1043 hastalık takip eden bir çalışmada başvuru esnasında 20 mg/dL veya daha yüksek BUN seviyesinin, BUN seviyesi 20 mg/dL'nin altındakilere göre daha yüksek ölüm riskiyle ilişkiliydi (OR 4.6) (258). Ayrıca BUN değerinde 24 saat içindeki herhangi bir artış ölüm riskinde artışla bağlantılıydı (OR 4.3).

4.2.4. Serum kreatinini

İlk 48 saat içinde yükselmiş serum kreatinini, pankreatik nekroz gelişimini öngörebilir. Yüz yirmi dokuz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk 48 saat içinde pik kreatinin değeri 1.8 mg/dL'den yüksek bulunan hastaların pankreatik nekroz gelişimi

açısından pozitif prediktif değeri %93'tü (255). Öte yandan Almanya'daki bir çalışma bu ilişkiyi kuramadı fakat normal bir kreatinin değerinin de pankreatik nekroz gelişimi açısından yüksek bir negatif prediktif değeri olduğunu gösterdi (259). Komplikasyonların yokluğunda ve normal bir kreatinin değeri varlığında abdominal BT taramasının gereksiz olduğu önerilmektedir.

4.2.5. Diğer serum belirteçleri

Pankreatitin şiddetinin öngörülmesinde üriner tripsinojen aktivatör peptid (TAP), prokalsitonin, polimorfonükleer elastaz, pankreatit-iliskili protein, amilaz, lipaz, serum glukozu, serum kalsiyumu, prokarboksipeptidaz-B, karboksipeptidaz-B aktivasyon peptidi, serum tripsinojen-2, fosfolipaz A-2, serum amiloid-A protein, P maddesi, antitrombin III, platelet aktive edici faktör, interlökin 1, 6 ve 8, tümör nekrozis faktör alfa veya çözünebilir TNF reseptörü, anjioprotein-2 ve çeşitli genetik polimorfizimler gibi birçok serum markeri çalışılmaktadır (152, 255, 260-262).

Bu markerler için testler yaygın olarak bulunmamaktadır ve bu testlerin karakteristikleri tam olarak anlaşılamamıştır. İstisnalar prokalsitonin için dipstik testi, üriner TAP için bir enzim-iliskili immünoassay ve üriner anyonik tripsinojen için bir test olup, ticari olarak ulaşılabilir hale gelmektedirler.

- Prokalsitonin en hızlı genel akut faz reaktanıdır. Bir doğrulama çalışmasında, prokalsitonin stribinin akut pankreatitin şiddetini öngörmede %86 doğruluk oranı vardı (263).
- Tripsin aktive olduğunda tripsinojenin amino-terminal ucundan TAP kesilmektedir. Akut pankreatitte TAP en çok çalışılmış aktivasyon peptitidir. Semptomların başlangıcından sonraki 24 saatte, bir çok merkezli Avrupa çalışmasında TAP'ın sensitivite ve spesifitesi, sırasıyla %58 ve %78 bulunmuştur (263).

4.2.6. Göğüs radyogramı

Akut pankreatit atağının ilk 24 saat içinde görülen plevral efüzyon ve/veya pulmoner infiltratlar, nekroz ve organ yetmezliği ile ilişkili olabilir (264).

4.2.7. BT taramaları

Şiddetli pankreatitten şüphe edildiğinde BT taraması muhtemelen en sık kullanılan radyolojik tetkiktir. Pankreasta nekroz ve ekstrapankreatik inflamasyonu araştırmak için kullanılır. İntravenöz kontrastlı BT, ödematöz ve nekrotizan pankreatiti ayırmaktadır çünkü nekrozlu ve eksüdalı alanlar kontrast tutmamaktadır. BT, şiddetli pankreatik nekrozu ayırmada ultrasonografiden daha uygundur (bir bildiride %90'a karşılık %73) (265).

Hasta kabulünden sonra, klinik durumu kötüleşen ve APACHE II skoruna göre şiddetli pankreatiti olduğu belirlenen hastalarda kontrastlı BT taraması endikedir. Farklı tanımlar düşünülmeyişi sürece BT tarama ilk günden gerekmemektedir. Akut pankreatitin şiddetinde BT skortlama sistemlerinin performansını inceleyen retrospektif bir çalışmada, hiçbir skortlamanın APACHE II veya BISAP skortlama sistemlerine üstünlüğü bulunamadı (266). Ayrıca pankreatik nekrozun gelişmesi zaman almaktadır ve ilk günde BT bulgularına göre tedavi değışmemekte gibi görünmektedir. Her ne kadar iyonik kontrastların pankreatiti kötüleştirebileceğine dair deneysel veriler varsa da, bağlantı muhtemelen kuvvetli değildir ve BT taramasından elde edilen bilgiler potansiyel riske değerdir.

Perfüzyon BT'si beyinde geri dönüşümlü olan ve olmayan iskemik dokuyu ayırmaktadır ve çekimde konvansiyonel kontrastlı BT'ye göre daha az kontrast kullanılmaktadır. Bir bildirye göre perfüzyon BT'nin akut pankreatitin erken evresinde pankreatik nekrozu öngörebileceğı belirtilmiştir (267). Akut pankreatiti olan 30 hastanın 10'unda perfüzyon BT'de pankreatik iskemik vardı ve 9 hastanın takip eden kontrastlı BT taramasında nekrozu kanıtlanmıştı. Kontrastlı ve kontrastsız çıkarımlı BT kullanılarak yapılan renkli haritalamalarda da, akut pankreatitin erken evresinde pankreatik nekroz doğrulukla gösterilebilmiştir (268). Çıkarımlı BT, perfüzyon BT'den daha kolay uygulanmaktadır ve perfüzyon BT'dan daha az radyasyonla sonuçlanmaktadır.

4.2.8. MR ve MRCP

MR görüntüleme ve MRCP akut pankreatit ve pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde artarak kullanılmaktadır (269). MR görüntüleme BT ile karşılaştırılabilir düzeyde görünmektedir (121, 125, 270). MR görüntüleme cerrahi

olmayan drenaj için pankreatik nekroz ve sıvı koleksiyonlarının varlığı ile yayılımını göstermede BT kadar etkindir (125).

BT taramada görülen “pankreatik nekrozu” MR görüntüleme, nekrotik pankreatik parankim, peripankreatik nekrotik sıvı koleksiyonu veya hemorajik odak olarak karakterize edebilmektedir (270). Bir çalışmada MR görüntülemenin, BT’ye göre daha az kontrendikasyonla akut pankreatitin şiddetini sınıflamada ve prognozun belirlenmesinde güvenilir olduğu bulunmuştur (122). Ayrıca MR görüntüleme ile akut pankreatitin erken evresinde gelişebilen pankreatik kanal bozuklukları da saptanabilir.

4.3. Skorlama sistemleri

Birçok skorlama sistemi bildirilmiştir fakat hiçbirisinin mükemmel olduğu kanıtlanmış değildir (271, 272). Bu sistemler uluslararası merkezler arasında hastaları gruplandırma ve bildirmede yararlı olabilir ama hiçbirisinin yatak başında hastadaki akut pankreatitin şiddetini öngörmeye yüksek doğruluğu yoktur. Öte yandan hasta triajında yoğun bakım ünitesine alınma ve agresif tedavi açısından klinik değerlendirmeye göre üstündürler.

Birçok skorlama sisteminin (örneğin Ranson, Glasgow) tamamlanması 48 saati gerektirmektedir ve bir kez kullanılabilirler; sensitivite ve spesifiteleriyle yüksek değildir (273, 274). Ayrıca, bazılarında spesifik komplikasyonlar ve invaziv olduklarından ötürü çalışılması kısıtlıdır sınırlı kullanımları vardır (273). Sonuç olarak bu sistemlerin birçoğu rutin olarak kullanılmamaktadır.

4.3.1. Ranson kriterleri

Akut pankreatitin şiddetini öngörmeye yönelik olarak Ranson kriterlerine dayalı bir skorlama sistemi en eskilerinden biridir (275) (tablo 6). Ranson kriterleri 11 parametreden oluşmaktadır. Beş faktör hasta başvurusunda ve altısı takip eden 48 saate saptanmaktadır. Biliyer pankreatit yönelik daha sonraki bir modifikasyon 10 puan içermektedir (276). Skor arttıkça mortalite artmaktadır. On bir bileşeni skor kullanıldığında, skor 3’ün altında olduğundan mortalite %0-3’tü, skor 3’ün üstünde olduğunda %11-14 ve skor 6 ve üzeri olduğunda %40’tı (101). Her ne kadar bu sistem kullanılamaya devam etse de 110 çalışmanın meta-analizi Ranson skorunun şiddeti öngörmeye zayıf kaldığını bulmuştur (277).

Tablo 6. Akut pankreatitin şiddetinin öngörülmesinden Ranson kriterleri

0. saat	
Yaş	>55
Beyaz kan hücresi sayısı	>16,000/mm ³
Kan glukozu	>200 mg/dl
Laktat dehidrogenaz	>350 U/L
Aspartat amino transferaz	>250 U/L
48. saat	
Hematokrit	≥%10'dan fazla düşüş
Kan üre nitrojeni	≥5 mg/dl artışı, sıvı tedavisine rağmen
Serum kalsiyumu	<8 mg/dL
pO ₂	<60 mmHg
Baz açığı	> 4mEq/L
Sıvı sekestrasyonu	>6 L

4.3.2. APACHE II skoru

APACHE II skoru yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için geliştirilmiştir. On iki fizyolojik ölçümü ve hastanın yaş ve kronik hastalık varlığına bağlı olarak ekstra puanları vardır. Akut pankreatitte muhtemelen en çok çalışılmış skorlama sistemidir. Günlük uygulanabilir olup, akut pankreatitin şiddetini öngörmeye iyi bir negatif prediktif değeri ve daha düşük bir pozitif kestirim değeri vardır. İlk 48 saatte azalan değerler, hafif bir atağı önermekteyken, artan değerler şiddetli bir atağı düşündürmektedir. Çalışmalara göre eğer skor 8'in altındaysa mortalite %4'ten düşüktür ve skor 8'den büyükse mortalite %11-18 arasındadır (101, 243).

APACHE II skorunun bazı kısıtlılıkları karmaşık olması ve kullanımının elverişsizliğidir. İnteristel ve nekrotizan pankreatit ile steril ve enfekte nekroz arasında ayırım yapamamaktadır. Ayrıca ilk 24 saat içinde zayıf bir prediktif değere sahiptir (101).

Bir çalışmada APACHE skoruna, vücut kitle indeksinin (VKİ) eklenmesi (APACHE O), geleneksel APACHE II skorlamasına göre pankreatitin şiddetini öngörmeyi güçlendirmiştir (278). VKİ indeksi 25-30 aralığındaysa bir puan, 30'dan büyükse iki puan eklendi. Öte yandan ikinci bir çalışmada APACHE O skorunun güçlenmiş performansı doğrulanamadı (279).

4.3.3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skoru

SIRS varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir. SIRS kriterlerine dayanan bir skor geliştirilmiştir (280). Öncü çalışmalar bu skorun pankreatitin şiddetini öngörebileceğini önermektedir ve avantajı da günlük olarak yatak başı uygulanabilmesidir (250). Bir doğrulama çalışmasında, mortalite oranları %25, %8 ve %0'dı ve sırasıyla, hastalığın başlangıcından itibaren persistan SIRS, persistan olmayan SIRS ve SIRS yokluğu ile bağlantılıydı (281). Bir başka çalışmada ilk günde özellikle SIRS kriterlerinin üç veya dördünü taşıyan akut pankreatit ve SIRS birlikteliği olan hastalarda, SIRS olmayanlara göre akut pankreatitin şiddetinin daha yüksek olduğu belirlenmişti (282). SIRS skorunun pahalı olmadığı, kullanışlı ve diğer karmaşık skorlama sistemleriyle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görülmektedir.

4.3.4. BISAP skoru

BISAP skorunun geliştirilmesi, 2000-2001 yıllarında izlenen 17,922 akut pankreatit vakasına dayanmaktadır ve 2004-2005 yıllarındaki 18,256 hastalık bir çalışmada doğrulanmıştır (13). İlk 24 saate şu kriterlere göre hasta 1'er puan almaktadır: BUN'un 25 mg/dL üzerinde olması, bozulmuş mental durum, SIRS varlığı, yaşı 60'ın üzerinde olması ve plevral efüzyon varlığı (13). Sıfır puanlı hastaların mortalite oranı %1'den azdır ve 5 puan alan hastalarda mortalite oranı %22'dir. Doğrulama kohortunda BISAP skorunun mortaliteyi belirlemede APACHE II skoru ile benzer performansı olduğu gösterilmiştir. Diğer skorlama sistemleri gibi, BISAP skoru da hastanede yatış, yoğun bakım ünitesi ve girişim gerekliliğini öngörememiştir.

BISAP skorunun bir doğrulama çalışmasına 185 hasta alınmış olup, skorlamanın performansı APACHE II, Ranson kriterleri ve BT şiddeti indeks sistemine benzer olduğu bulunmuştur (283). BISAP skorunun öncelikle yatak başında kolaylıkla hesaplanabildiği belirtilse de, SIRS'ı belirlemek için dört parametresinin daha gerekmesi nedeniyle bahsedildiği kadar kolay olmadığı bildirilmiştir (284).

4.3.5. Organ yetmezliği temelli skorlar

Organ yetmezliği, pankreatitin şiddetinin bir markeridir. Organ yetmezliğini temel alan birçok skorlama sistemi olmakla birlikte, bu sistemler akut pankreatitin şiddetini direkt olarak belirleyememektedirler; fakat organ yetmezliğinin kendi şiddetini gösterebilir.

Organ yetmezliği varlık veya yokluklarına göre, etkilenen organ sayısı veya organdaki şiddete göre listelenebilir ve bu noktalar klinik olarak uyumludur.

Goris çoklu organ yetmezliği skoru (285), Marshall (veya çoklu) organ disfonksiyon skoru (286), Bernard skoru (287), sepsise bağlı organ yetmezliği skoru (SOFA) (288) ve logistik organ disfonksiyonu skoru (289) gibi sistemler tanımlanmıştır. Tüm bu skorlama sistemleri etkilenen organ sayılarını ve her organdaki disfonksiyonun derecesini dikkate almaktadır. Bazıları ise inotropik ve vazopresör kullanımını, mekanik ventilasyonu veya diyalizi de kullanmaktadır (286). Persistan organ yetmezliğinin 48 saatten uzun sürmesi önemli görülmektedir (251).

4.3.6. BT şiddet indeksi

Bir BT şiddet indeksi (Baltazar skoru) nekrozun, inflamasyonun ve sıvı birikimin derecesine göre geliştirilmiştir (tablo 7) (290). İlk doğrulama çalışmasında, herhangi bir pankreatik nekrozun derecesinde mortalite %23, nekroz yokluğunda %0'dı. Ayrıca nekroz varlığında morbidite ve mortalite %30'un üzerinde olup, güçlü bir bağlantı bulunmuştur (290).

Tablo 7. BT şiddet indeksi (Baltazar Skoru)

Kontrastsız BT çekimi temelindeki bulgular		
Sınıf	Bulgu	Skor
A	Normal pankreas – normal boyut, iyi tanımlanmış, düzgün kontür, homojen görünüm, dansitesi artmamış peripankreatik retroperitoenal yağ dokusu	0
B	Pankreaste fokal veya diffüz dansite artışı, kontürde düzensizlik görülebilir, görünüm homojen olmayabilir ama pankreatik inflamasyon yoktur	1
C	İntrinsik pankreas anormallikleri ile birlikte peripankreatik inflamasyon	2
D	İntrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitonda iki veya daha fazla geniş gaz koleksiyonu	4
Kontrastlı BT ile nekroz bulguları		
Nekroz varlığı		Skor
0		0
<33		2
33-50		4
≥50		6
BT şiddet indeksi kontrastsız BT skoru ile nekroz skorunun toplamına eşittir. Maksimum puan 10'dur ve 6 ile üzerindeki bir puan şiddetli hastalığı ifade eder.		

Nekrotizan pankreatitin (veya hatta infekte nekrozun) saptanması organ yetmezliğinin varlığını öngörememektedir; ama tedavi yaklaşımını değiştirebilmektedir (44). Retrospektif bir çalışmada, akut pankreatiti olan 268 hastanın BT şiddet indeksinde, indeks 5'in üzerinde bulunanların, indeksi 5'in altında olanlara göre mortalite riski 8 kat, hastada uzamış yatış 17 kat ve nekrozektomiye gidiş 10 kat artmıştı (291). BT'de nekroz şiddetli atağı öngörmekteyken, nekrozun yaygınlığı ile organ yetmezliği ve/veya mortalite arasında uniform bir korelasyon yoktu. Böylesi bir korelasyon, organ yetmezliği sayıları ve etkilenen organlardaki yetmezliğin şiddetinin belirlenmesiyle birlikte yeni skorlama sistemleri ile görünür hale gelebilir.



5. NÖTROFİL JELANİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)

5.1. Molekölün klinik önemi

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) 24 kDa'luk bir glikoprotein olup, inflame dokularda aktive nötrofillerden salgılanmaktadır. Bu molekül lipokalin süperaillesinin bir üyesidir ve hidrofobik ligandlar taşıyan sitozolik bir proteindir (292). NGAL, infeksiyon ve inflamasyonun olduğu bölgelerde “siderofor” denilen bakteriyel demir bağlayıcı proteinleri sekestre etmektedir. Bu mekanizma ile akut enfeksiyonlarda NGAL bakteriyostatik bir ajan gibi görev yapmaktadır. NGAL ayrıca ince barsaklar, mide, kolon ve böbrek gibi normal epitelyum hücrelerinde de eksprese edilmektedir. (293, 294). Klinik pratikte NGAL, akut renal hasarın erken bir markeri olarak kabul edilmektedir (17) ve akut böbrek hasarında ilk olarak kalp cerrahisi uygulanan hastalarda bir marker olarak 2003 yılında tanımlanmıştır (295).

NGAL, renal iskemiden sonra böbrekte belirgin olarak upregüle olmakta ve eksprese edilmektedir (296). Böbrekteki iskemik hasara karşılık olarak NGAL, hasardan 2 saat sonra salgılanmaya başlamakta ve bir “renal troponin” olarak da görülebilir. Serum NGAL konsantrasyonu renal tübüllerdeki hasara karşılık bir “morfolojik” indikatör olarak kabul edilmektedir (kreatinin ise böbrek fonksiyonlarını temsil etmektedir) (295). NGAL, apoptozu azaltarak toksisiteyi indirgemek ve böbrek tübül hücrelerinin normal proliferasyonunu arttırarak etki edebilir. Ayrıca, demir taşınmasını arttırarak NGAL hem-oksijenaz-1'i upregüle etmekte ve böbrek tübül hücrelerini korumaktadır (296-300).

NGAL, ATN'nin erken tanısında bir biyomarker olarak umut vadetmektedir (301-303). Dahası, NGAL prerenal hastalığı ATN'den potansiyel olarak ayrılabilir (304).

NGAL, akut böbrek hasarı (ABH) riski altında olan birçok hastada sepsis, kardiyak cerrahi, kontrast madde maruziyeti veya renal transplasantasyon üzerine birçok çalışmada test edilmiştir. Bu çalışmalarda, NGAL'in ortalama sensitivite ve spesifitesi, ABH tanısından 1 ila 3 gün öncesinde ölçülmüş ve kardiyak cerrahi hastalarında sırasıyla %76 ve %77, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda sırasıyla %73 ve %80 bulunmuştur (303). Bazı spesifik çalışmalardan örnekler şu şekildedir:

- Kardiyopulmoner by-pass yapılan 196 çocuk hastada üriner NGAL seviyesi ölçülmüştür (305). Serum kreatinin değerinde %50 oranında artış olarak tanımlanan, 99 hastadada gecikmeli ABH gelişti. Üriner NGAL işlemden iki saat sonra ölçüldü ve ABH şiddet ve süresi, hastanede yatış, diyaliz ihtiyacı ve mortalite ile korelasyon gösterdi.
- Üriner NGAL acil serviste 635 ardışık hastadan çalışıldı (306). Otuz hastada, kreatinin seviyesinde (bazal değere göre) %50 artış veya tahmini glomerüler filtrasyon hızında %25'lik azalmak olarak kabul edilen ABH vardı. ABH olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar ve prerenal azotemisi olanlara göre, ortalama üriner NGAL değeri belirgin olarak yüksekti.
- Üriner NGAL değerleri, acil servise başvuran ve daha sonrasında yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda da çalışıldı (307). Üriner NGAL, akut böbrek hasarını 48 saat içinde öngördü. Daha sonra yapılan testler ABH'nin tanısal performansını etkilemedi.

Moniaux ve ark. NGAL'in pankreas adenokarsinomunun progresyonunda *de novo* olarak eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada NGAL seviyesinin akut pankreatitli hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek seyrettiğini gözlemlemişlerdir (308). Chakraborty ve ark. daha sonrasında gerçekleştirdikleri çalışmalarında NGAL'in akut pankreatitte gidişatını araştırmışlardır. Çalışma, NGAL'in HAP ve ŞAP vakalarını ayırmada kullanılabilecek bir marker olarak önermişlerdir (309).

5.2. Fare modelinde akut pankreatit ve NGAL

Yapılan bir çalışmada (309) akut pankreatit epizodunda zamana karşılık serumda NGAL seviyesini araştırmak üzere, fareler intraperitoneal salin (kontrol) veya salin infüzyonu (HAP) veya taurokolat (ŞAP) ana safra kanalına enjekte edildi. Pankreatik inflamasyonun ve asiner hücre hasarının indikatörü olan Spormann skoru, ŞAP olan farelerde, 13.0'ten 17.8'e kadar olup, hafif (0.7'den 4.1'e) ve kontrol (0'dan 0.3'e) hayvan grubuna göre belirgin yüksekti ($p < 0.001$), İşlemden 6 saat sonra, hem hafif hem şiddetli akut pankreatitli farelerde NGAL düzeyleri kontrol hayvanlarına göre belirgin olarak yüksekti. ŞAP olan farelerdeki serum NGAL düzeyi 24 ($p = 0.003$) ve

48. saatlerde ($p = 0.03$), HAP olanlardan anlamlı derecede yüksekti; ama işlemten sonraki 6 veya 12. saatte değildi.

ŞAP'lı farelerde serum NGAL düzeyi zamanla anlamlı bir yükselme gösterdi ve tedavinin 24. haftasında zirve değerine ulaştı (24. haftada $1,670 \pm 20$ ng/ml, kıyasla 6. haftada 436 ± 52 ng/ml, $p = 0.003$). Bundan sonra NGAL düzeyleri azalmaya başladı; fakat 48. haftadaki ortalama serum seviyesi hâlâ kontrol grubundaki hayvanlara göre anlamlı derecede yüksekti (ŞAP grubunda $1,497 \pm 37$ ng/ml ve kontrol grubunda 25 ± 17 ng/ml, $p = 0.005$).

Hâlbuki HAP'li farelerde, NGAL düzeylerinde ilk örneğe göre 24. haftada belirgin değişiklik yoktu (24. haftada 700 ± 61 ng/ml ve 6. saatte 724 ± 22 ng/ml, $p = 0.94$). Ayrıca NGAL seviyesinde 24. haftaya göre 48. haftada anlamlı bir düşüş vardı. (48. haftada 158 ± 17 ng/ml, $p=0,02$).

6. MATERYAL METOD

6.1. Hasta popülasyonu

Bu prospektif tasarlanan çalışma, akut pankreatit tanısı alan 66 erişkin hasta ve 30 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirildi. Hastalar, hastanemizin iç hastalıkları kliniğine Mart-Aralık 2016 döneminde kabul edildi. Akut pankreatit tanısı revize Atlanta sınıflamasına göre konarak, sınıflandırıldı (127). Akut pankreatit şu üç kriterin ilk ikisine göre kondu: (i) akut pankreatitin karakteristik karın ağrısı (ii) normalin üst sınırının üç katını aşan amilaz ve/veya lipaz değeri (iii) BT taramasında akut pankreatitin karakteristik bulguları. Çalışmaya hastanemizin aciline yakınmaların başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde başvuran hastalar alındı. Son üç ay içinde herhangi bir nedenle kontrast maruziyeti olan hastalar çalışmadan dışlandı. Her bireyden aydınlatılmış onam alındı ve çalışma, hastanemizin etik kurulunca onaylandı (karar tarihi ve numarası: 16.02.2016/626). Tüm hastaların tedavinin ilk 48 saati boyunca sıvı resüsitasyonunda normal salin kullanıldı.

Akut pankreatitin şiddetini sınıflandırmak üzere, en eski skorlama sistemlerinden biri olan Ranson kriterleri kullanıldı (275). Non-biliyer etyolojisi olan hastalar Ranson kriterlerine göre ve biliyer etyolojisi olanlar modifiye Ranson kriterlerine (276) göre puan aldılar. Mortalite bu skorlamada toplam skoru <3 olan hastalarda %0-3, toplam skoru ≥ 3 olanlarda %11-15 ve toplam skor ≥ 6 olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (101). İlk grupta Ranson skoru 0-2 olan hastalar hafif akut pankreatit (n=38) ve ikinci grup Ranson skoru ≥ 3 olanlar şiddetli akut pankreatit (n=28) olarak kabul edildi. Her hasta için ayrıca BİSAP skoru hesaplandı. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı (n=30).

Hastalar arasında ikinci bir değerlendirme, lokal komplikasyonlar veya multi organ yetmezliği veya yoğun bakım ünitesinde izlenmelerine göre yapıldı. Şok varlığı (sistolik kan basıncının < 90 mmHg), pulmoner yetmezlik (oda havasında arteriyel $PO_2 < 60$ mmHg) veya renal hasar (sıvı resüsitasyonundan sonra serum kreatinin seviyesi ≥ 2 mg/dl veya hemodiyaliz) organ yetmezliğinin kriterleriydi. Eğer organ yetmezliği bu üç sistemden iki veya daha fazlasını etkilemişse, hastalara multiorgan yetmezliği tanısı konuldu. Yedi hastada bu durumlardan biri vardı ve hastalar klinik-akut şiddetli

pankreatit olarak, geride kalan hastalarda klinik olarak hafif akut pankreatit olarak kabul edildi.

6.2. Laboratuvar testler

Hastaların başvuru anında ve semptomların başlamasından 48 saat sonrasında laboratuvar testleri için kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, serum üre, kreatinin, glukoz, laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz, kalsiyum, CRP testleri çalışma kapsamına alınarak, hastanemizin laboratuvarında bekletilmeden çalışıldı. Venöz ve arteriyel kan gazı örnekleri BISAP ve Ranson skorunun hesaplamak üzere alındı. Hasta kabulünde bir göğüs radyogramı çekildi. Serum NGAL seviyesi çalışılmak üzere santrifüjden sonra örnekler -80°C'de saklandı. Serum NGAL konsantrasyonları Lipocalin-2/NGAL ELISA kit (Aviscera Bioscience, ABD) kullanılarak ölçüldü. Örneklerin çalışılması Synergy/HTX ve BioTek 405/LS cihazlarında, Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

6.3. İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlandığında bağımsız iki grupta karşılaştırmaları Student t Test, ikiden çok grup karşılaştırmaları One Way ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Alt grup analizleri nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımlı grup karşılaştırmaları sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired t test normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Sayısal değişkeni belirleyici faktörler Lineer Regresyon Analizi ile, Kategorik değişkeni belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

7. BULGULAR

Akut pankreatit tanısı alan atmış altı hasta (31'i erkek, 35'i kadın) ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmamıza alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $55,9 \pm 18,3$ yılı ve kontrol grubunun yaş ortalaması $54,7 \pm 10,6$ yılı. Hastalar, hastanemizin acil kliniğine yakınmaların başlamasından sonraki ortalama $10,6 \pm 17,9$ saat sonra başvurmuştu. Etyolojide yer alan nedenler tablo-8 verilmiştir.

Tablo 8. Çalışmadaki hastaların akut pankreatit etyolojisi (Ranson kriterlerine göre sınıflandırılmış gruplar)

	Hafif grup	Şiddetli grup	Toplam
Biliyer	18	17	35 (%53)
Alkol	2	0	2 (%3)
İdiyopatik	12	8	20 (%30)
Hipertrigliseridemi	3	3	6 (%9)
Post-ERCP	1	0	1 (%1,5)
İlaç yan etkisi	1	0	1 (%1,5)
Kitle basısı	1	0	1 (%1,5)
Toplam hasta sayısı	38	28	66

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet oranları ve yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,740$ $p=0,921$). Hastaların başvuru anındaki beyaz küre ve NGAL ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (her ikisi için $p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun genel karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol Grubu	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyeti	Erkek	31 (47,0)	13 (43,3)	0,740
	Kadın	35 (53,0)	17 (56,7)	
		Ort.±SD (Min-Maks)	Ort.±SD (Min-Maks)	
Yaş		55,9±18,3 (23-93)	54,7±10,6 (36-82)	0,921
BKI (kg/m²)		27,9±5,1 (19,5-43)	27,5±3,8 (20,8-35,2)	0,906
WBC (/mm³)		11554,4±4048,8 (3370-22140)	7197,3±2012,6 (3770-10500)	<0,001
CRP1 (mg/L)		17,5±34,2 (0-204)	4,8±3,3 (1-14)	0,178
NGAL1 (µg/L)		278,6±69,2 (103,6-458,7)	189,4±71,7 (67,8-458)	<0,001
Kreatinin 1 (mg/dl)		0,96±0,83 (0,46-6,3)		
Başvuru saati		16,0±17,9 (1-150)		
Yatış süresi (gün)		8,4±7,3 (2-49)		
BİSAP skoru		0,80±0,92 (0-4)		
RANSON1	0	15 (22,7)		
	1	28 (42,4)		
	2	14 (21,2)		
	3	9 (13,6)		

Ranson skorlamasına göre hafif ve şiddetli pankreatit ve kontrol grubunun cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grupların yaş, BKI, WBC, CRP ve NGAL geliş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Yaş ve BKI şiddetli akut pankreatit grubunda hafif pankreatitli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,006 p=0,010). Hafif ve şiddetli akut pankreatitli hastaların WBC

ve NGAL geliş ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (hepsi için $p<0,001$). Şiddetli akut pankreatitli hastaların CRP geliş ortalaması hafif pankreatitli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,009$). (Tablo 10 ve 11). Şiddetli akut pankreatit hastalarında Ranson geliş skoru ve 48.saat skoru hafif pankreatit hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$ $p<0,001$). Grupların izlemde Ranson skoru ve CRP ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (hepsi için $p<0,001$). İzlemde NGAL'de hafif pankreatit de artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Şiddetli akut pankreatit grubunda NGAL de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,909$). Hafif ve şiddetli akut pankreatit gruplarında kreatinin düzey ortalamalarında ve değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 10. Yaş, BKİ, başvuru esnasındaki WBC, CRP ve NGAL değerleri akut pankreatit gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (Ranson kriterlerine göre).

		Hafif akut pankreatit	Şiddetli akut pankreatit	Kontrol Grubu	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyeti	Erkek	21 (55,3)	10 (35,7)	13 (43,3)	0,274
	Kadın	17 (44,7)	18 (64,3)	17 (56,7)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	
Yaş		50,4±16,0 (23-83)	63,3±18,9 (27-93)	54,7±10,6 (36-82)	0,005
BKİ (kg/m²)		26,6±4,1 (19,7-38,1)	29,8±5,7 (19,5-43)	27,5±3,8 (20,8-35,2)	0,028
WBC (/mm³)		10966,8±3903,4 (3370-22140)	12351,8±4176,0 (4720-21630)	7197,3±2012,6 (3770-10500)	<0,001
CRP1 (mg/L)		12,2±25,1 (0-118)	24,6±43,2 (0-204)	4,8±3,3 (1-14)	0,028
NGAL1 (µg/L)		277,5±62,9 (176,3-425,1)	280,1±78,1 (103,6-458,7)	189,4±71,7 (67,8-458)	<0,001

Tablo 11. Yaş ve BKI, ŞAP grubunda HAP grubuna göre anlamlı yüksekti (Ranson kriterlerine göre)

	Hafif akut pankreatit vs. şiddetli akut pankreatit	Hafif akut pankreatit vs. kontrol grubu	Şiddetli akut pankreatit vs. kontrol grubu
	p	p	p
Yaş	0,006	0,176	0,057
BKI (kg/m²)	0,010	0,261	0,099
WBC (/mm³)	0,181	<0,001	<0,001
CRP geliş (mg/L)	0,033	0,960	0,009
NGAL1 (µg/L)	0,599	<0,001	<0,001

Bonferroni düzeltmesi p<0,017

Tablo 12. BISAP skoru, CRP ve NGAL değerlerinin 48. saatinde Ranson kriterlerine göre yapılan sınıflamada hafif ve şiddetli akut pankreatit grupları arasında fark yoktu.

	Hafif akut pankreatit	Şiddetli akut pankreatit	
	Ort.±SD	Ort.±SD	p
Başvuru saati	13,6±6,5	19,3±26,3	0,409
Yatış süresi	8,0±7,7	8,9±6,8	0,404
BİSAP skoru	0,66±0,82	1,00±1,02	0,154
RANSON Giriş skoru	0,63±0,54	2,11±0,74	<0,001
RANSON 48.saat skoru	1,29±0,77	3,61±0,92	<0,001
CRP giriş (mg/L)	12,2±25,1	24,6±43,2	0,033
CRP 48.saat (mg/L)	82,1±87,1	130,5±132,0	0,070
NGAL giriş (µg/L)	277,5±62,9	280,1±78,1	0,599
NGAL 48.saat (µg/L)	300,9±70,3	277,9±61,4	0,172
Kreatinin giriş (mg/dl)	0,79±0,25	1,20±1,22	0,324
Kreatinin 48.saat (mg/dl)	0,79±0,29	1,00±0,67	0,650

48. saat Ranson skoru hastaların yaş, BKI, CRP geliş, Ranson geliş skoru ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,001 p=0,015 p=0,042)

$p<0,001$). 48.saatte Ranson skorundaki fark hastanın yaşı ve Ranson geliş skoru ile ilişkiliydi ($p=0,042$ $p=0,025$) (Tablo 13).

Tablo 13. Ranson skorunun 48. saat değeriyle, Ranson skorunun geliş değeri, yaş ve beden kitle indeksi arasında korelasyon vardı.

	Ranson skoru 48.saat		Ranson fark	
	rho	p	rho	p
Yaş	0,413	0,001	0,251	0,042
BKI	0,297	0,015	0,173	0,164
WBC	0,167	0,180	0,135	0,279
BİSAP skoru	0,241	0,051	0,133	0,288
CRP geliş	0,251	0,042	0,179	0,151
NGAL	0,018	0,886	-0,044	0,726
RANSON geliş	0,851	<0,001	0,276	0,025

Şiddetli akut pankreatiti belirlemede risk faktörlerinden oluşturulan modelde yaş, BKI ve Ranson geliş skoru en anlamlı faktörler olarak saptandı ($p=0,013$ $p=0,033$ $p=0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Şiddetli akut pankreatiti belirlemede risk faktörlerinden oluşturulan modelde yaş, BKI ve Ranson geliş skoru en anlamlı faktörler olarak saptandı

		p	OR	95,0% C.I.	
Enter Model	Yaş	0,014	1,206	1,039	1,400
	BKI	0,027	2,020	1,084	3,766
	BİSAP	0,516	0,533	0,080	3,558
	RANSON1	0,002	1506,155	15,352	147762,993
	CRP1	0,978	1,000	0,968	1,032
	NGAL1	0,559	0,995	0,978	1,012
Backward Model	Yaş	0,013	1,172	1,034	1,330
	BKI	0,033	1,924	1,054	3,512
	RANSON1	0,001	895,090	16,212	49419,071

Çalışma süresince izlediğimiz akut panreatit hastalarından ikisi yoğun bakım ünitesine alındı, biri öldü. İki hastada multi organ yetmezliği saptandı. Üç hastada lokal komplikasyon olarak psödokist (ve birinde pankreatik nekroz) gelişti. Klinik kriterler alınarak yapılan sınıflandırmada akut pankreatitli hastaların %10,6'sı (n=7) şiddetli pankreatitti. Grupların cinsiyet oranları, yaş ortalamaları, BKİ ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Klinik olarak şiddetli pankreatitli hastaların diğer pankreatitli hastalara göre WBC ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (p=0,006) (Tablo 15).

Tablo 15. Klinik kriterlere göre hafif ve şiddetli akut pankreatit gruplarının karşılaştırılması

		Hafif akut pankreatit	Şiddetli akut pankreatit	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyeti	Erkek	28 (47,5)	3 (42,9)	1,000
	Kadın	31(52,5)	4 (57,1)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	
Yaş		54,5±17,9	67,9±17,9	0,084
BKİ		28,0±5,3	27,3±3,2	0,692
WBC		10961,7±3521,2	16550,0±5016,0	0,008

Klinik özelliklere göre yapılan incelemede şiddetli akut pankreatit hastalarında CRP 48. saat değeri, geliş kreatinin ortalaması diğer pankreatit hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001 p=0,024). Grupların izleminde Ranson skoru ve CRP ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (hafif pankreatit grubu her ikisi için p<0,001 şiddetli akut pankreatit p=0,042 p=0,018) (Tablo 16). NGAL değerleri giriş ve 48. saatte şiddetli akut pankreatiti hafif akut pankreatitten ayırmada istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 16. Klinik kriterlere göre CRP 48. saat değeri şiddetli akut pankreatiti, hafif akut pankreatitten ayırmada istatistiksel olarak anlamlıyken, NGAL anlamlı değildi.

	Hafif akut pankreatit	Şiddetli akut pankreatit	
	Ort.±SD	Ort.±SD	p
Başvuru saati	16,5±18,7	11,4±7,0	0,251
Yatış süresi	7,03±3,99	19,6±16,2	0,001
BİSAP skoru	0,71±0,83	1,57±1,27	0,043
Ranson geliş skoru	1,20±0,96	1,71±0,95	0,203
Ranson 48. saat skoru	2,12±1,25	3,57±2,15	0,080
RANSON fark	0,92±0,62	1,86±1,57	0,100
CRP geliş (mg/L)	12,6±22,6	58,4±74,6	0,130
CRP 48.saat (mg/L)	83,2±87,4	266,7±149,8	0,001
NGAL (µg/L)	281,3±65,0	256,0±101,5	0,338
NGAL 48. saat (µg/L)	293,4±67,6	272,3±64,6	0,731
Kreatinin geliş (mg/dl)	0,90±0,78	1,51±1,14	0,024
Kreatinin 48. Saat (mg/dl)	0,83±0,43	1,31±0,79	0,057

8. TARTIŞMA

Akut panreatit tanısı, tipik karın ağrısı ve serum lipaz veya amilaz değerinin normalin üç katını aşması ile birlikte konulabilmektedir. Bu iki klinik özellik yer aldığında, herhangi bir görüntüleme tetkiki yapılmasına gerek yoktur. Akut pankreatit tanısını koyduğumuz esnada hastalara kontrast içeren bir ajan verilmemesi önemliydi; çünkü bu tip ajanların akut böbrek hasarı yaratarak, serum NGAL seviyesini yükseltme potansiyeli vardır. Böylesi bir durum, akut pankreatitli hastalarda serum veya idrar NGAL'in prognostik olarak araştırılmasını olanak dışı bırakırdı. Son dönemde, akut pankreatitin şiddetini erken dönemde öngörmeye birçok marker araştırılmaktadır. Hastalığın şiddetinin erken belirlenmesi, hastaları yoğun bakım ünitesine almak veya spesifik girişimlerin (ERCP gibi) uygulandığı merkezlere yönlendirmede erken triyaja katkı sağlayabilir. Brivet ve ark. hastaların yoğun bakım ünitesine alınmasındaki 24 saatlik gecikmenin 4 kat artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişti (310). Günümüzde sadece şiddetli akut pankreatit tanısı koymak, hastanın yoğun bakım ünitesine alınması için tek başına bir endikasyondur (8, 134). Vital organların yakın monitörizasyonu ve destek tedavisi hastalığın komplikasyonlarını azaltabilir. Serum NGAL seviyesi, Moniaux ve ark.'larının serum NGAL seviyesinin akut pankreatitli hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu önermesinden sonra, böylesi bir marker olarak son dönemdeki çalışmalarda kullanılması önerilmiştir (308). Çalışmamız ortalama serum NGAL seviyesinin akut pankreatitli hastalarda, kontrol sağlıklı grubuna göre artmış olduğunu doğrulamaktadır.

Literatürdeki ilk insan çalışması Chakraborty ve ark.'ları tarafından 102 birey üzerinde yapılmıştır. Otuz sağlıklı gönüllü, kronik pankreatitli 28 hasta ve akut pankreatiti olan 44 hasta çalışmalarına alınmıştı. Akut pankreatitli hastaların 28'i HAP ve 16'sı ŞAP vakasıydı ve bu ayırım persistan organ hasarı (≥ 48 saat süren) varlığı temelinde yapılmıştı. Chakraborty ve ark.'ları ŞAP'i olan hastalarda, HAP grubuna göre semptomların başlamasından 48 saat sonra anlamlı derecede yüksek serum NGAL seviyesi bulmuştu. Serum NGAL seviyesinin HAP ve ŞAP vakalarını ayırmada ilk 48 saatteki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %100 bildirilmişti. Serum kreatinin değerlerinin 1,5 mg/dl veya altı ve 1,5 mg/dl üstü olmasına göre yapılan bir ayırımda da ortalama NGAL seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştı (309).

Lipinski ve ark.'ları 104 akut pankreatit hastası üzerinde bir çalışma gerçekleştirdiler. Hastalar üç gruba ayrıldı. On altı hastanın persistan organ hasarı (≥ 48 saat) vardı ve ŞAP olarak gruplandırıldılar. Lokal komplikasyonları olan 25 hasta orta-şiddetli AP grubunu oluştururken, geri kalan 63 hasta HAP vakasıydı. Çalışmada ilk başvurudaki idrar ve 24 saatlik birikmiş idrar örnekleri alındı. ŞAP grubunda üriner NGAL seviyesi, hafif-orta AP ve HAP gruplarına göre hem ilk başvuruda hem 24. saatte anlamlı derecede yüksek bulundu. Sensitivite ve spesifite başvuruda sırasıyla %81 ve %71, ilk günde sırasıyla %87 ve %85 olarak bildirildi. Lipinski ve ark.'ları NGAL'in hastalığın erken döneminde şiddeti belirlemede olası bir öngördürücü marker olarak kullanılabileceğini önerdi (311).

Sporek ve ark.'ları, 65 akut pankreatit hastasını üç grup halinde çalıştılar. Kırk altı hasta HAP grubunda olup, herhangi bir organ hasarı veya lokal komplikasyonları yoktu. Orta-şiddetli AP grubunda geçici (48 saat içinde sonlanan) organ hasarı olan 14 hasta vardı ve 5 hasta persistan organ hasarı (≥ 48 saat) ve bir veya daha fazla sayıda lokal komplikasyonu içeren ŞAP grubuydu. Sporek ve ark.'ları serum NGAL seviyesinin, hastanın başvurusundan sonraki 2. ve 3. günde ŞAP ve orta-şiddetli akut pankreatit grubunda, HAP grubuna göre daha yüksek olduğunu buldular. Chakraborty ve ark.'larının buldukları gibi, ikinci günde ortalama serum NGAL seviyesi en yüksekti. Sensitivite ve spesifite ikinci günde sırasıyla %90 ve %72 olarak bildirildi. Çalışmada ayrıca erum NGAL seviyesi ile hastanede yatış, BİSAP skoru, beyaz küre, CRP, fibrinojen değerlerinde artışla, albümin değerindeki azalma arasında pozitif korelasyon bulundu (312).

Sporek ve ark.'larının gerçekleştirdikleri ikinci bir çalışmada akut pankreatit tanılı 65 hastanın idrar NGAL seviyeleri çalışıldı. Akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. On bir hastada akut böbrek hasarı gelişti. Sporek ve ark.'ları, akut pankreatitin başlamasından sonraki 24, 48 ve 72 saatte serum ve üriner NGAL seviyelerinin akut böbrek hasarı olan grupta, akut böbrek hasarı olmayanlara göre yüksek olduğunu buldular. Hem üriner hem de serum NGAL seviyesi akut böbrek hasarını anlamlı olarak öngörmekteydi. Lipinski ve ark.'ları gibi, Sporek ve ark.'ları üriner NGAL'i hastalığın başlamasından 24 saat içinde yararlı bir prognostik marker olarak önerdiler (313).

Bizim çalışmamızda hafif ve şiddetli akut pankreatit hastalarını Ranson kriterleri ve önceki çalışmalarda yapıldığı gibi, klinik sınıflamaya dayanan bir grupta değerlendirildi. Her iki değerlendirmede de serum NGAL seviyesi 48. saatte anlamsızdı. Ranson kriterleri temel alınarak yapılan sınıflamada 48. saat CRP değeri de şiddetli akut pankreatiti hafif akut pankreatitten ayırmada istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Bu noktada Ranson kriterlerine göre yapılan grupta şiddetli akut pankreatit grubunun CRP ortalamasının 150 mg/dl'nin altında olduğunu belirtmekte önem vardır. Zira, klinik temelinde yapılan gruplandırmada, şiddetli akut pankreatiti olan hastaların 48. saat CRP ortalaması 266,7 mg/L'ydı ve ŞAP'i HAP'ten ayırmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Lokal komplikasyon görülen hastaları, tanı konduğu gibi hastanemizin gastroenteroloji kliniğine naklettik.

CRP, akut pankreatitin şiddetini ve sonuçlarını öngörmeye prediktif değeri olduğu genellikle kabul edilen bir markerdir (314). CRP, karaciğer akut faz reaktanı olarak üretilmektedir. Akut pankreatitin başlamasından sonraki 48. Saatte CRP değerinin 150 mg/L'nin üzerinde olması şiddetli akut pankreatitle ilişkilendirilmiştir (sensitivite %80, spesifite %76) (243). Öte yandan Burchler ve ark.'ları HAP ve ŞAP vakalarını ayırmada CRP temelli bir değerlendirmenin hastaların kabulünden sonraki 3-4 günde yararlı olduğunu belirtmişlerdir (6). Lokal komplikasyon (psödokist) geliştiren hastalarımızın, semptomların başlamasından sonraki 48. saatte CRP değeri 311 mg/L ve üstündeydi. Yakın dönemdeki bir başka 267 hasta ile yapılan prospektif çalışmada CRP, şiddetli akut pankreatit için anlamlı bir öngördürücü olarak önerilmekle beraber, mortalite ve yoğun bakım ünitesine alınmayı ayırmamıştı (315). CRP değerinin 150 mg/L'nin üstünde olması ile Ranson skorunun 3 ve üstünde olmasını kombine ederek değerlendiren 638 hastalık bir prospektif çalışmada, kombinasyonun akut pankreatitin şiddetini daha etkin belirlediği önerilmiştir (316). Bir diğer ilginç çalışma ise Wu ve ark.'ları tarafından yapılmış olup, laktatlı ringer solüsyonu alan 40 hastanın, normal salin alan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük CRP değerine sahip olduğu gösterilmiştir (52 mg/L'ye karşılık 104 mg/L) (138). Bu bulgunun daha geniş çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Ranson kriterlerinin şiddetli akut pankreatiti belirlemedeki sensitivitesi ve spesifitesi, sırasıyla %81 ve %59, mortaliteyi öngörmedeki sensitivite ve spesifitesiyle sırasıyla %87 ve %57 olarak bildirilmiştir (317). Aynı çalışmada BISAP skorlaması için

yüzdelere sırasıyla %45, %98, %75 ve %97 idi ve BİSAP skorlamasının daha iyi bir tanısal skorlama sistemi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda BİSAP skoru anlamlılık seviyesine ulaşmamıştı.

Birçok çalışma ileri yaşı daha kötü prognozla ilişkilendirmiştir (101, 244). Birçok çalışmada ayrıca obezitenin (BKI >30) şiddetli akut pankreatit için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (248). Çalışmamızda 48. saat Ranson skoru ile yaş ve BKİ arasındaki pozitif bir korelasyon olmasıyla, bu bulguları destekliyoruz. Çalışmamızda hastanede yatış süresi Ranson temelli bir skorlama sisteminde istatistiksel olarak anlamsızdı, fakat klinik temelli bir gruplandırmada istatistiksel olarak anlamlıydı.

NGAL'in SIRS şiddeti, organ disfonksiyonunun erken tanısı, ARDS ve akut böbrek hasarını öngörmeye tanısal değeri olduğu gösteren çalışmalar artış göstermektedir (318, 319). Serum ve üriner NGAL seviyelerinin ayrıca enfeksiyöz ve enflamasyonla seyreden hastaların seyrinde arttığı bildirilmiştir (320-326). NGAL seviyelerinde artış nötrofil aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (311, 321, 324, 327). NGAL'deki artış, inflamasyonun sonucuyla bağlantılı olduğundan ötürü, koenfeksiyonu veya inflamatuvar bir hastalığı olan akut pankreatitli hastalarda, NGAL değeri doğru yorumlanamayabilir (328).

NGAL, daha önce renal ve ekstrarenal hastalıklarda, abdominal aort anevrizmasında (329), pre-eklampside (330), romatoid artrit (331), nazal polipte (332) ve meme (333), mide (334), kolon (335) ve pankreatik adenokarsinomları (308) içeren neoplazilerde rol alan bir ajan olarak raporlanmıştır. Sağlıklı bireylere göre serum NGAL düzeyleri kalp yetmezliği olanlarda hem akut post miyokardiyal infarktüs (MI) hem de kronik kalp yetmezliğinde anlamlı yüksek bulunmuştur (336).

Akut pankreatitte serum NGAL seviyesindeki artışın olası bir açıklaması, inflamatuvarsitokinlerce ekspresyonun indüksiyonudur. Cowland ve ark'larınca yapılan bir çalışmada, IL-1 β ile yapılan tip-II pnömosit-kökenli hücre dizisi tedavisinde, NGAL ekspresyonu yaklaşık 10 kat upregülasyonla sonuçlanmıştır (337). Bu etki IL-1 β için spesifikti, tümör nekrozis faktör- α , IL-6 veya LPS'in, NGAL ekspresyonuna etkisi yoktu (338). Norman ve arkadaşları farelerde pankreatitin indüksiyonunun erken IL-1 β ve tümör nekrozis faktör - α elevasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişti (338). Ayrıca yerleşmiş pankreatiti müteakip IL-1 β 'nın akciğerlerde, karaciğer ve dalakta büyük miktarlarda üretildiği gösterilmişse de pankreas, pankreatitin (hafif veya şiddetli)

gelişmesiyle sitokin sekrete eden ilk organdı. Pankreasın akut enflamasyona yanıt olarak öncelikle sitokin ürettiği, multiorgan disfonksiyonu nedeniyle etkilenen diğer organlarda sitokin üretiminde anlamlı gecikme olduğu önerilmiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Öncelikle çalışmamız tek merkezliydi. Persistan organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlar dikkate alındığında, bu kliniğe sahip vakalarımızın sayısı azdı. Bu durum, NGAL'in klinik temelli bir sınıflandırılmada değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Aynı nedenden ötürü BİSAP skorlaması istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olabilir.



9. SONUÇ

Akut pankreatitin prognoz ve şiddetini öngörmeye NGAL'in yerini araştırmak amacıyla tasarladığımız çalışmada, dokuz ay süre ile hastanemizin aciline başvuran, çalışma koşullarına uygun ve kliniğimizde izlenen hastaları değerlendirdik. Revize edilmiş Atlanta Kriterleri'nin önerileri doğrultusunda akut pankreatit vakalarını Ranson kriterleri ve klinik veriler doğrultusunda hafif ve şiddetli gruplar olarak sınıflandırdık. Her iki sınıflandırma sonucunda da serum NGAL seviyesi anlamlı bir öngördürücü marker değildi. Klinik temelli grupta, şiddetli akut pankreatit vakalarını öngörmeye CRP değerinin 48. saatteki önemi, literatürdeki verilerle uyumluydu. Çalışmamızdaki kısıtlılıklara karşılık, literatürde serum ve idrar NGAL seviyelerinin akut pankreatitin şiddetini öngörmeye yararlı olabileceğini belirten toplamda dört çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma ile Ranson temelli bir skorlama sistemine göre hastaları hafif ve şiddetli olarak ayırdığımızda, NGAL çalışmanın ek bir katkı sağlamayacağını saptamış olduk. Serum NGAL seviyesini akut pankreatitin şiddetini belirlemede erken bir tanısal marker olarak kullanmak üzere daha geniş ve standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. KAYNAKLAR

1. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007 May 15;75(10):1513-20.
2. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
3. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R; Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Feb;17 Suppl:S15-39.
4. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007 Jul;17(7):491-7. Epub 2007 Apr 19.
5. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 14;13(38):5043-51.
6. Büchler MW, Uhl W, Andrén-Sandberg A. CAPAP in acute pancreatitis: just another marker or real progress? *Gut*. 1998 Jan;42(1):8-9.
7. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, Gabbrielli A, Castoldi L, Costamagna G, De Rai P, Di Carlo V, Falconi M, Pezzilli R, Uomo G; ProInf-AISP Study Group. *Dig Liver Dis*. 2004 Mar;36(3):205-11.
8. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
9. Kumar R, Pahwa N, Jain N. Acute kidney injury in severe acute pancreatitis: an experience from a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015 Jan;26(1):56-60.
10. Kylänpää L, Rakonczay Z Jr, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflam*. 2012;2012:360685. doi: 10.1155/2012/360685. Epub 2012 Dec 12.

11. Huang HL, Nie X, Cai B, Tang JT, He Y, Miao Q, Song HL, Luo TX, Gao BX, Wang LL, Li GX. Procalcitonin levels predict acute kidney injury and prognosis in acute pancreatitis: a prospective study. *PLoS One*. 2013 Dec 13;8(12):e82250. doi: 10.1371/journal.pone.0082250. eCollection 2013.
12. Das S, Singh PP, Phillips A, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63.
13. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702. Epub 2008 Jun 2.
14. Biochemical markers of acute pancreatitis. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. *J Clin Pathol*. 2006 Apr;59(4):340-4.
15. Papachristou GI, Clermont G, Sharma A, Yadav D, Whitcomb DC. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):277-96, viii.
16. Janiak A, Leśniowski B, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(4):203-7. doi: 10.5114/pg.2015.50993. Epub 2015 Apr 20.
17. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:89-94. doi: 10.1080/00365510802150158.
18. Millbourn E. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Acta Anat (Basel)*. 1950;9(1-2):1-34.
19. Rattner DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;219:6-9.
20. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 1988 May;63(5):466-73.

21. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):286-90.
22. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA*. 1980 Jan 18;243(3):246-7.
23. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):281-355.
24. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901;12:182.
25. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993 Mar;104(3):853-61.
26. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990 Dec;19(4):783-91.
27. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):653-8.
28. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):645-52.
29. Choudari CP, Yu AC, Imperiale TF, et al. Significance of heterozygous cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations) in idiopathic pancreatitis (abstract). *Pancreato-Biliary Unit, Manchester Royal Infirmary, United Kingdom*.
30. Choudari CP, Stewart T, Crabb D, et al. Yield of genetic testing in pancreatic disease as we know it in 1997 (abstract). *Gastroenterology*. 1998;114:A447.
31. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion*. 1997;58 Suppl 1:46-9.
32. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedele B, Roth W, Ruthenburger M, Reinheckel T, Domschke W, Lippert H, Peters C, Deussing J. Role of

- cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2000 Sep;106(6):773-81.
33. Grady T, Saluja A, Kaiser A, Steer M. Edema and intrapancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 1):G20-6.
 34. Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, Yamaguchi Y, Hofbauer B, Steer ML. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology.* 1997 Jul;113(1):304-10.
 35. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol.* 1991 Summer;9:31-8.
 36. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg.* 1990 Nov;77(11):1205-10.
 37. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;219:20-3.
 38. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol.* 1988 Mar;3(2-3):105-12.
 39. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut.* 1997 Jan;40(1):1-4.
 40. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;219:10-5.
 41. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, Gerard C, Steer ML. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 May;280(5):G974-8.
 42. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas.* 2007 Jan;34(1):1-14.
 43. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *Gastroenterologist.* 1993 Jun;1(2):115-28.

44. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):899-903.
45. Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2003 Mar;124(3):725-36.
46. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999 Aug;45(2):311-6.
47. Andersson R, Wang XD. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore*. 1999 Jan;28(1):141-6.
48. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg*. 1994 Jan;167(1):201-6; discussion 206-7.
49. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Sep;29(5):523-30. doi: 10.1097/MOG.0b013e328363e399.
50. Hall JC, Crawford HC. The conspiracy of autophagy, stress and inflammation in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Sep;30(5):495-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000097.
51. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology 9th edition.
52. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1991;100:A296.
53. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Oct;89(10):1863-6.
54. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Nov;94(11):3211-4.

55. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med.* 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):301-11.
56. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jul;3(7):672-8.
57. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 1991 Dec;101(6):1701-9.
58. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Ann Intern Med.* 1991 Nov 1;115(9):712-4.
59. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, Dennis DT. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis.* 1995 Feb;171(2):356-61.
60. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. *Lancet.* 1990 Jun 23;335(8704):1503-6.
61. Uomo G, Manes G, Ragozzino A, Cavallera A, Rabitti PG. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol.* 1996 Jun;91(6):1186-8.
62. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas.* 1987;2(1):117-9.
63. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):649-56. doi: 10.1001/archinte.168.6.649.
64. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, Pirola RC. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med.* 1995 May;125(5):634-40.
65. Tiscornia OM, Celener D, Perec CJ, De Lehmann ES, Cresta M, Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated

- cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. *Mt Sinai J Med*. 1983 Sep-Oct;50(5):369-87.
66. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezzilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Mar;38(3):272-5.
 67. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996 Jul;111(1):224-31.
 68. Hanck C, Singer MV. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jul;32(7):625-6.
 69. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut*. 2012 Feb;61(2):262-7. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300566. Epub 2011 Aug 11.
 70. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015 May;44(4):540-6. doi: 10.1097/MPA.0000000000000301.
 71. Fortson MR1, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995 Dec;90(12):2134-9.
 72. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):195-203. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
 73. Krauss RM, Levy AG. Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. *Am J Med*. 1977 Jan;62(1):144-9.
 74. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2795-800.
 75. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med*. 1994 Jan;123(1):59-64.

76. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1633-5.
77. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996 Apr;6(2):379-407.
78. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc.* 2012 Sep;45(3):305-12. doi: 10.5946/ce.2012.45.3.305. Epub 2012 Aug 22.
79. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2115-8. doi: 10.1210/jc.2008-1965. Epub 2009 Mar 24.
80. Brandwein SL, Sigman KM. Case report: milk-alkali syndrome and pancreatitis. *Am J Med Sci.* 1994 Sep;308(3):173-6.
81. Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology.* 1995 Jul;109(1):239-46.
82. Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet.* 1995 Oct 14;346(8981):1016-9.
83. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, Schulz HU, Gress TM, Pfützer R, Löhr M, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Choudhuri G, Hegyi P, te Morsche RH, Drenth JP, Truninger K, Macek M Jr, Puhl G, Witt U, Schmidt H, Büning C, Ockenga J, Kage A, Groneberg DA, Nickel R, Berg T, Wiedenmann B, Bödeker H, Keim V, Mössner J, Teich N, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):78-82. Epub 2007 Dec 2.

84. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;5(6):648-61; quiz 644. Epub 2007 Mar 28.
85. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 Mar 25;173(6):444-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2737.
86. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995 Oct;37(4):565-7.
87. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996 Nov;13(4):356-71.
88. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med*. 1999 Jul;107(1):78-84.
89. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. *Am J Med*. 1995 Mar;98(3):243-8.
90. Rizzardi GP, Tambussi G, Lazzarin A. Acute pancreatitis during primary HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1997 Jun 19;336(25):1836-7.
91. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg*. 1991 Oct;78(10):1196-202.
92. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, Bouhaidar D, Mishkin D, Dye C, Haluszka O, Leighton JA, Zfass A, Semrad C. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1177-82, 1182.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.005. Epub 2009 Sep 16.
93. Watts RA, Isenberg DA. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum*. 1989 Dec;19(3):158-65.
94. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci*. 1996 Sep;41(9):1819-22.

95. Orvar K, Johlin FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Arch Intern Med.* 1994 Aug 8;154(15):1755-61.
96. Fernández-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, Rattner DW. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1991 Aug 8;325(6):382-7.
97. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg.* 1978 Aug;188(2):197-201.
98. Patel RS, Johlin FC Jr, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1999 Dec;50(6):823-7.
99. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA.* 2004 Jun 16;291(23):2865-8.
100. Banks PA. Acute pancreatitis: Diagnosis. In: *Pancreatitis*, Lankisch PG, Banks PA (Eds), Springer-Verlag, New York 1998. p.75.
101. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct;101(10):2379-400.
102. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol.* 1991 Mar;86(3):322-6.
103. Lankisch PG, Müller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *Am J Gastroenterol.* 1990 Jul;85(7):872-5.
104. Kesavan CR, Pitchumoni CS, Marino WD. Acute painless pancreatitis as a rare complication in Legionnaires disease. *Am J Gastroenterol.* 1993 Mar;88(3):468-9.
105. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1386.

106. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1984 Oct;159(4):343-7.
107. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Sep;33(3):413-7.
108. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jun;97(6):1309-18.
109. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999 Feb;94(2):463-9.
110. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta.* 1990 Mar 15;187(3):243-54.
111. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, Bessell J, Thomas D. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2001 Oct;71(10):577-82.
112. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol.* 1999 Jun;25(3):195-210.
113. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Hughes M, Banks PA. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1997 Apr;21(2):105-10.
114. Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2010 Sep-Oct;57(102-103):1295-9.
115. Khan Z, Vlodov J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, Brown A, Tenner S. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than

- hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):1973-7.
116. Kylänpää-Bäck M, Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedström J, Haapiainen R, Perhoniemi V, Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman U. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg*. 2000 Jan;87(1):49-52.
 117. Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, Ko S, Hirata K, Takada T; Urinary Trypsinogen-2 Dipstick for Acute Pancreatitis Study Group of Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (UtrAP Study Group). Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Aug;41(6):869-75. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182480ab7.
 118. Kemppainen E, Hedström J, Puolakkainen P, Halttunen J, Sainio V, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin 2-alpha 1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut*. 1997 Nov;41(5):690-5.
 119. Kemppainen E, Hedström J, Puolakkainen P, Halttunen J, Sainio V, Haapiainen R, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip in detecting ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy*. 1997 May;29(4):247-51.
 120. Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1974 May;179(5):557-66.
 121. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):727-35.
 122. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, Jeanmart J, Zalcmann M, Van Gansbeke D, Devière J, Matos C. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):715-23.

123. Stimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, Milić S, Golubović V. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):997-1004. Epub 2007 Mar 22.
124. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jan;55(1):17-22.
125. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*. 1997 Jun;203(3):773-8.
126. Amano Y, Oishi T, Takahashi M, Kumazaki T. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis. *Abdom Imaging*. 2001 Jan-Feb;26(1):59-63.
127. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25.
128. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1096-103. doi: 10.1038/ajg.2012.126. Epub 2012 May 22.
129. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1490-1500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066. Epub 2015 Aug 20.
130. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vippera K, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;12(5):854-62. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.068. Epub 2013 Oct 23.

131. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Aug;42(6):924-31. doi: 10.1097/MPA.0b013e318287cd3d.
132. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas*. 2013 Nov;42(8):1251-4. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182968ff5.
133. Johnson C, Charnley R, Rowlands B, et al. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54 Suppl 3:1.
134. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):633-8.
135. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1272-81. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.075.
136. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct;6(10):1070-6. doi: 10.1016/j.cgh.2008.05.005. Epub 2008 Jul 10.
137. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg*. 2013 Feb;257(2):182-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827773ff.
138. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):710-717.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.026. Epub 2011 May 12.
139. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;8(5):410-6, quiz e56-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.033. Epub 2009 Nov 4.

140. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):129-35. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.056. Epub 2009 Apr 1.
141. Talukdar R, Swaroop Vege S. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Apr;13(2):123-30. doi: 10.1007/s11894-010-0174-4. Early management of severe acute pancreatitis.
142. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2012 Aug;41(6):827-34. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824c1598.
143. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*. 2009;9(6):770-6. doi: 10.1159/000210022. Epub 2010 Jan 21.
144. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2(2):104-7.
145. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD Jr, Guenther A, Eagon PK, Mayerle J, Aghdassi AA, Weiss FU, Evans A, Lamb J, Clermont G, Lerch MM, Papachristou GI. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2287-92. doi: 10.1038/ajg.2010.183. Epub 2010 May 11.
146. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 26;(7):CD009179. doi: 10.1002/14651858.CD009179.pub2.
147. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Arndorfer RC. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988 Oct;29(10):1402-7.

148. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jan;57(1):159-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.034.
149. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR; International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 May;36(3):284-91. doi: 10.1177/0148607112440823. Epub 2012 Mar 28.
150. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study.
151. Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, Chen GY, Altaf K, Huang W, Tang WF. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas.* 2013 Jan;42(1):88-91. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182575fb5.
152. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):2022-44.
153. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218. Epub 2013 Jul 30.
154. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2018-27. doi: 10.1007/s00134-009-1664-4. Epub 2009 Sep 24.
155. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines

- on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr. 2006 Apr;25(2):275-84. Epub 2006 May 6.
156. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2005 Feb;100(2):432-9.
 157. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. Pancreas. 2012 Jan;41(1):153-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8.
 158. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol. 2006 May-Jun;40(5):431-4.
 159. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. Ann Surg. 2006 Dec;244(6):959-65; discussion 965-7.
 160. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006 Mar-Apr;30(2):143-56.
 161. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Sep 15;28(6):704-12.
 162. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD002837. doi: 10.1002/14651858.CD002837.pub2.
 163. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ. 2004 Jun 12;328(7453):1407. Epub 2004 Jun 2.

164. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):506-17. doi: 10.1056/NEJMoa1102662. Epub 2011 Jun 29.
165. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, Cahill NE, Wang M, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12):2691-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a83.
166. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009 Mar;96(3):267-73. doi: 10.1002/bjs.6447.
167. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):816-20. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.053. Epub 2008 May 28.
168. Vege SS, Atwal T, Bi Y, Chari ST, Clemens MA, Enders FT. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):318-20.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.019. Epub 2015 Jun 23.
169. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1188-92. doi: 10.1038/ajg.2010.497.
170. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1996 Apr;171(4):394-8.
171. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, Soma K, Saigenji K. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease

inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas*. 2004 May;28(4):369-73.

172. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Sakai T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):681-9. Epub 2007 Aug 24.
173. Morimoto A, Imamura T, Ishii R, Nakabayashi Y, Nakatani T, Sakagami J, Yamagami T. Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic. *Cancer*. 2008 Sep 15;113(6):1362-9. doi: 10.1002/cncr.23716.
174. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;16(12):1287-93.
175. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):643-9. doi: 10.2214/AJR.07.2761.
176. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986 Aug;91(2):433-8.
177. Bradley EL 3rd, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1991 Jan;161(1):19-24; discussion 24-5.
178. Walser EM, Nealon WH, Marroquin S, Raza S, Hernandez JA, Vasek J. Sterile fluid collections in acute pancreatitis: catheter drainage versus simple aspiration. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Jan-Feb;29(1):102-7.
179. Mortelé KJ, Girshman J, Szejnfeld D, Ashley SW, Erturk SM, Banks PA, Silverman SG. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan;192(1):110-6. doi: 10.2214/AJR.08.1116.

180. Baron TH, Morgan DE. Endoscopic transgastric irrigation tube placement via PEG for debridement of organized pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc.* 1999 Oct;50(4):574-7.
181. Clancy TE, Ashley SW. Current management of necrotizing pancreatitis. *Adv Surg.* 2002;36:103-21.
182. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3):363-70.
183. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de Weerth A, Soetikno R, Zhong Y, Sriram PV, Ponnudurai R, Sikka S, Thonke F, Soehendra N. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul;62(1):92-100.
184. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL, Vege SS; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas.* 2012 Nov;41(8):1176-94. doi: 10.1097/MPA.0b013e318269c660.
185. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):876-80; discussion 880-2.
186. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, Bumbasirevic V, Milic N, Jeremic V, Gregoric P, Karamarkovic A, Karadzic B, Mirkovic D, Bilanovic D, Scepanovic R, Cijan V. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised,

- controlled study. *BMC Surg.* 2010 Jul 12;10:22. doi: 10.1186/1471-2482-10-22.
187. 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 Jul;105(1):157-64.
188. 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 Jan 28;328(4):228-32.
189. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Witteman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):68-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4.
190. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):250-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815edddd.
191. Moretti A, Papi C, Aratari A, Festa V, Tanga M, Koch M, Capurso L. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2008 May;40(5):379-85. doi: 10.1016/j.dld.2007.12.001. Epub 2008 Feb 19.
192. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;(5):CD009779. doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2.

193. Laws HL, Kent RB 3rd. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *Am Surg*. 2000 Feb;66(2):145-52.
194. Uhl W, Müller CA, Krähenbühl L, Schmid SW, Schölzel S, Büchler MW. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc*. 1999 Nov;13(11):1070-6.
195. Abouljian A, Chan T, Yaghoubian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, Stabile BE, de Virgilio C. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):615-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c38f1f.
196. Hernandez V, Pascual I, Almela P, Añon R, Herreros B, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol*. 2004 Dec;99(12):2417-23.
197. Calvo MM, Bujanda L, Calderón A, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, Orive V, Capelastegi A. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc*. 2002 May;77(5):422-8.
198. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, Zanini A, Chebli JM. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Aug;44(7):517-22. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c986b3.
199. Lee SP1, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):589-93.
200. Rätty S, Pulkkinen J, Nordback I, Sand J, Victorzon M, Grönroos J, Helminen H, Kuusanmäki P, Nordström P, Paajanen H. Can Laparoscopic Cholecystectomy Prevent Recurrent Idiopathic Acute Pancreatitis?: A Prospective Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg*. 2015 Nov;262(5):736-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000001469.

201. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):984-91. doi: 10.1038/ajg.2009.27. Epub 2009 Mar 17.
202. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):804-11. doi: 10.1001/jama.2012.8439.
203. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
204. Alagözlü H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2006 May;51(5):931-3. Epub 2006 May 3.
205. Jain D, Zimmerschied J. Heparin and insulin for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: case report. *ScientificWorldJournal*. 2009 Nov 1;9:1230-2. doi: 10.1100/tsw.2009.142.
206. Henzen C, Röck M, Schnieper C, Heer K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999 Sep 4;129(35):1242-8.
207. Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil*. 2001 Dec;129(12):1373-8.
208. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr*. 1998 Oct;17(5):458-61.
209. Mikhail N, Trivedi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med*. 2005 May;23(3):415-7.

210. Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, Hernández-Rodríguez K, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, Fernández-Garza N, Zapata-de la Garza E, Tamez-Peña AL. Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006 May-Jun;44(3):235-7.
211. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83-177. doi: 10.1002/jca.20240.
212. Yeh JH, Lee MF, Chiu HC. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apher.* 2003;18(1):32-6.
213. Dominguez-Muñoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, Ditschuneit H. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol.* 1991 Nov-Dec;10(3-4):261-7.
214. Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 28;14(28):4558-61.
215. Furuya T, Komatsu M, Takahashi K, Hashimoto N, Hashizume T, Wajima N, Kubota M, Itoh S, Soeno T, Suzuki K, Enzan K, Matsuo S. Plasma exchange for hypertriglyceridemic acute necrotizing pancreatitis: report of two cases. *Ther Apher.* 2002 Dec;6(6):454-8.
216. Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfus Apher Sci.* 2011 Aug;45(1):3-7. doi: 10.1016/j.transci.2011.06.013. Epub 2011 Jul 1.
217. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Vasilakis N, Lambropoulos S. Management of acute severe

- hyperlipidemic pancreatitis. *Digestion*. 2006;73(4):259-64. Epub 2006 Aug 28.
218. Bae JH, Baek SH, Choi HS, Cho KR, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Kee CS. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases. *Korean J Gastroenterol*. 2005 Dec;46(6):475-80.
219. Bolan C, Oral EA, Gorden P, Taylor S, Leitman SF. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipoatrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):380-4.
220. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2004 Aug 1;10(15):2272-4.
221. Iskandar SB, Olive KE. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2004 Nov;328(5):290-4.
222. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Plasma exchange in severe hypertriglyceridemia a clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2006 Jun;34(3):253-7. Epub 2006 Jun 22.
223. Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, Pyrgioti M, Vasilakakis D, Digenis P, Antsaklis G. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):201-4. Epub 2005 Apr 22.
224. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher*. 1999 Aug;3(3):227-33.
225. Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 Nov;9(11):2622-6.
226. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher*. 2003;18(4):181-5.

227. Kohli RS, Bleibel W, Shetty A, Dhanjal U. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis with ARDS. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2287-91. Epub 2006 Nov 21.
228. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J1, Romozi K1, Ponikvar R1. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e102748. doi: 10.1371/journal.pone.0102748. eCollection 2014.
229. Sleth JC, Lafforgue E, Servais R, Saizy C, Pluskwa F, Huet D, Benamran S, V  rin C. A case of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004 Aug;23(8):835-7.
230. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*. 1989 Apr 20;320(16):1060-8.
231. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*. 1996 Apr;37(4):693-707.
232. Loo CC, Tan JY. Decreasing the plasma triglyceride level in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jul;187(1):241-2.
233. Sharma P, Lim S, James D, Orchard RT, Horne M, Seymour CA. Pancreatitis may occur with a normal amylase concentration in hypertriglyceridaemia. *BMJ*. 1996 Nov 16;313(7067):1265.
234. Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 May 14;13(18):2642-3.
235. Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med*. 2003 Aug;142(2):90-9.
236. N  sstr  m B, Stegmayr B, Gupta J, Olivecrona G, Olivecrona T. A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis

- depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1172-9. Epub 2005 Mar 29.
237. Näsström B, Olivecrona G, Olivecrona T, Stegmayr BG. Lipoprotein lipase during continuous heparin infusion: tissue stores become partially depleted. *J Lab Clin Med*. 2001 Sep;138(3):206-13.
238. Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, Charach G, Liron M, Rubinstein A. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res*. 1994 Feb;35(2):229-38.
239. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas*. 1996 Jul;13(1):96-9.
240. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet*. 2000 Jun 3;355(9219):1924-5.
241. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, Rohner A, Hadengue A, Morel P. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg*. 2002 May;26(5):612-9. Epub 2002 Mar 1.
242. Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):443-5. doi: 10.1038/ajg.2009.623.
243. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al (Eds), Blackwell Science, Oxford 1998. p.489.
244. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006 Nov;33(4):336-44.

245. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Nov;101(11):2605-10. Epub 2006 Oct 4.
246. Lankisch PG, Assmus C, Pflichthofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 1999 Oct;26(2):55-7.
247. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology*. 2003;3(2):102-10.
248. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9. Epub 2006 Mar 17.
249. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. 2001 Apr;22(3):274-8.
250. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):298-302.
251. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1340-4.
252. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000 May;20(4):367-72.
253. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2081-5.
254. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005 Nov 28;11(44):7018-23.

255. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):164-70. doi: 10.1038/ajg.2008.66.
256. Büchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol*. 1986 Oct;1(3-4):227-35.
257. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1989 Feb;76(2):177-81.
258. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, Muddana V, Singh VK, Whitcomb DC, Gooszen HG, Banks PA. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11;171(7):669-76. doi: 10.1001/archinternmed.2011.126.
259. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1196-200. doi: 10.1038/ajg.2009.688. Epub 2009 Dec 8.
260. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004 Dec;33(4):871-90.
261. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology*. 2001;1(3):237-41.
262. Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, van Goor H, Nijmeijer RM, Gooszen H, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2014 Jan;218(1):26-32. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021. Epub 2013 Oct 3.

263. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001 Feb;88(2):222-7.
264. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, Cavallini G, Pederzoli P. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1999 Jan;177(1):7-14.
265. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut.* 1986 Sep;27(9):1035-42.
266. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteles KJ. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteles KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Apr;107(4):612-9. doi: 10.1038/ajg.2011.438. Epub 2011 Dec 20.
267. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Yamamoto H, Chiba T. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;5(12):1484-92. Epub 2007 Oct 22.
268. Tsuji Y, Takahashi N, Fletcher JG, Hough DM, McMenomy BP, Lewis DM, Vege SS, Chari ST, McCollough CH, Grant KL, Klotz E. Subtraction color map of contrast-enhanced and unenhanced CT for the prediction of pancreatic necrosis in early stage of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Apr;202(4):W349-56. doi: 10.2214/AJR.13.10957.
269. Merkle EM, Görich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol.* 2002 Aug;12(8):1979-92. Epub 2002 Feb 2.
270. Hirota M, Kimura Y, Ishiko T, Beppu T, Yamashita Y, Ogawa M. Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called "pancreatic necrosis" by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2002 Jul;25(1):63-7.

271. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, Singh VK, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D, Banks PA, Papachristou GI. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1476-82; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.005. Epub 2012 Mar 13.
272. Wang X, Xu Y, Qiao Y, Pang X, Hong L, Fu J, Li Y, Zhang Z, Cui Z, Li H, Wang W, Pang H, Zhang W. An evidence-based proposal for predicting organ failure in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Nov;42(8):1255-61. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a5d6a7.
273. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, Shearer MG, Imrie CW. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*. 1985 Aug 24;2(8452):403-7.
274. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1986;1(1):69-73.
275. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974 Jul;139(1):69-81.
276. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1979 May;189(5):654-63.
277. De Bernardinis M1, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999 Oct;27(10):2272-83.
278. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4(1):1-6. Epub 2004 Feb 24.
279. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of

- APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6(4):279-85. Epub 2006 Apr 19.
280. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
281. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):738-44.
282. Singh V, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, Banks PA. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1247-51. doi: 10.1016/j.cgh.2009.08.012. Epub 2009 Aug 15.
283. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):435-41; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622. Epub 2009 Oct 27.
284. Windsor JA. A better way to predict the outcome in acute pancreatitis? *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1671-3. doi: 10.1038/ajg.2010.145.
285. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg*. 1985 Oct;120(10):1109-15.
286. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995 Oct;23(10):1638-52.
287. Bernard GR, Doig G, Hudson L, et al. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:A323.

288. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.
289. Le Gall J, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 1996 Sep 11;276(10):802-10.
290. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):331-6.
291. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg.* 2000 May;179(5):352-5.
292. Grzyb J, Latowski D, Strzałka K. Lipocalins - a family portrait. *J Plant Physiol.* 2006 Sep;163(9):895-915. Epub 2006 Feb 28.
293. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J.* 1999 Jul;31(7):433-41.
294. Otto GP, Hurtado-Oliveros J, Chung HY, Knoll K, Neumann T, Müller HJ, Herbsleb M, Kohl M, Busch M, Sossdorf M, Claus RA. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Primarily Related to Inflammation during Sepsis: A Translational Approach. *PLoS One.* 2015 Apr 20;10(4):e0124429. doi: 10.1371/journal.pone.0124429. eCollection 2015.
295. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014;37(4):304-10. doi: 10.1159/000364937. Epub 2014 Aug 21.
296. Herget-Rosenthal S. One step forward in the early detection of acute renal failure. *Lancet.* 2005 Apr 2-8;365(9466):1205-6.

297. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 May 15;268(14):10425-32.
298. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534-43.
299. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):3073-82.
300. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):610-21.
301. Haase M1, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1752-61. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051.
302. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;5(12):2154-65. doi: 10.2215/CJN.00740110. Epub 2010 Aug 26.
303. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Mertens PR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol*. 2011 Jan;18(1):11-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283411517.

304. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G, Liu Y, Kulkarni R, Mori K, Kalandadze A, Ratner AJ, Devarajan P, Landry DW, D'Agati V, Lin CS, Barasch J. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):216-22. doi: 10.1038/nm.2290. Epub 2011 Jan 16.
305. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):665-73. doi: 10.2215/CJN.04010907. Epub 2008 Mar 12.
306. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 3;148(11):810-9.
307. Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Than MP, George PM, Endre ZH. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Crit Care*. 2014 Nov 4;18(6):601. doi: 10.1186/s13054-014-0601-2.
308. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J, Lele SM, Ouellette M, Pour PM, Sasson AR, Brand RE, Hollingsworth MA, Jain M, Batra SK. *Br J Cancer*. 2008 May 6;98(9):1540-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604329. Epub 2008 Apr 8.
309. Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, Sharma N, Wittel UA, Papachristou GI, Whitcomb D, Brand RE, Batra SK. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):2050-9. doi: 10.1038/ajg.2010.23. Epub 2010 Feb 23.
310. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. *Crit Care Med*. 1999 Apr;27(4):749-55.

311. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of disease severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):448-52. doi: 10.1097/MPA.0000000000000282.
312. Sporek M, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, Walocha J, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Kuźniewski M, Olszanecki R, Kuśnierz-Cabala B. Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at the early stage of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov*. 2016;56(2):5-16.
313. Sporek M, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Kielczewski S, Walocha J, Ceranowicz P, Kuźniewski M, Mituś J, Kuśnierz-Cabala B. Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis. *Folia Med Cracov*. 2016;56(1):13-25.
314. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, Skerrett SJ, Stapleton RD, Ware LB, Waldmann CS. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2524-36.
315. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb 16. doi: 10.1111/jgh.13763. [Epub ahead of print]
316. Başak F, Hasbahçeci M, Şişik A, Acar A, Tekesin K, Baş G, Alimoğlu O. Can C-reactive protein levels increase the accuracy of the Ranson score in predicting the severity and prognosis of acute pancreatitis? A prospective cohort study. *Turk J Gastroenterol*. 2017 Mar 15. doi: 10.5152/tjg.2017.16686. [Epub ahead of print]
317. Cho YS, Kim HK, Jang EC, Yeom JO, Kim SY, Yu JY, Kim YJ, Do KR, Kim SS, Chae HS. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute

- pancreatitis. *Pancreas*. 2013 Apr;42(3):483-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e318267c879.
318. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases--review. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(6):623-9. doi: 10.1159/000368474. Epub 2014 Dec 15.
 319. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):273-83. doi: 10.3109/10408363.2015.1051659. Epub 2015 Jul 14.
 320. Gümüş A, Ozkaya S, Ozyurt S, Cınarka H, Kirbas A, Sahin U, Ece F. A novel biomarker in the diagnosis of parapneumonic effusion: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Sep 15;9(1):49. doi: 10.1186/2049-6958-9-49. eCollection 2014.
 321. Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Oct;23 Suppl 3:70-2. doi: 10.3109/14767058.2010.508217.
 322. Paragas N, Qiu A, Hollmen M, Nickolas TL, Devarajan P, Barasch J. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1451-8. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.06.014.
 323. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Theodoridou C, Karangelis D, Germanis A, Stefanidis I, Potamianos SP. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):519-30. doi: 10.1007/s00535-011-0516-5. Epub 2011 Dec 27
 324. Soto K, Papoila AL, Coelho S, Bennett M, Ma Q, Rodrigues B, Fidalgo P, Frade F, Devarajan P. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec;8(12):2053-63. doi: 10.2215/CJN.12181212. Epub 2013 Sep 5.

325. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun;157(2):105-13. doi: 10.5507/bp.2013.048. Epub 2013 Jun 17.
326. Merrikhi A, Gheissari A, Mousazadeh H. Urine and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin cut-off point for the prediction of acute kidney injury. *Adv Biomed Res.* 2014 Jan 27;3:66. doi: 10.4103/2277-9175.125847. eCollection 2014.
327. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark.* 2015;2015:519534. doi: 10.1155/2015/519534. Epub 2015 Aug 5.
328. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Xu JY, Hoo RL, Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem.* 2007 Jan;53(1):34-41. Epub 2006 Oct 13.
329. Houard X, Ollivier V, Louedec L, et al. Differential inflammatory activity across human abdominal aortic aneurysms reveals neutrophil-derived leukotriene B4 as a major chemotactic factor released from the intraluminal thrombus. *FASEB J* 2009;23:1376–83.
330. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, et al. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1370–3.
331. Katano M, Okamoto K, Arito M, et al. Implication of GM-CSF induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R3.
332. Woo HJ, Min JK, Bai CH, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1182–6.
333. Yang J, Bielenberg DR, Rodig SJ, et al. Lipocalin 2 promotes breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3913–8.

334. Alpizar-Alpizar W, Laerum OD, Illemann M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL/Lcn2) is upregulated in gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch* 2009;455:225–33.
335. Conrotto P, Roesli C, Rybak J, et al. Identification of new accessible tumor antigens in human colon cancer by ex vivo protein biotinylation and comparative mass spectrometry analysis. *Int J Cancer* 2008;123:2856–64.
336. Yndestad A, Landro L, Ueland T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1229–36.
337. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is upregulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 2003;171:6630–9.
338. Norman JG, Fink GW, Denham W, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci* 1997;42:1783–8.