



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİT'DE KOLESİSTEKTOMİNİN PANKREATİT ATAKLARI
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Günel MUSAYEVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Gülseren SEVEN

İSTANBUL – NİSAN 2022



T.C.

**BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PANKREATİT'DE KOLESİSTEKTOMİNİN PANKREATİT ATAKLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Günel MUSAYEVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Gülseren SEVEN

İSTANBUL – NİSAN 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Günel Musayeva, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Akut Pankreatitte Kolesistektominin Pankreatit Atakları Üzerine Etkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülseren SEVEN.....

Jüri Üyeleri :

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi :/04/2022

Savunma Tarihi :/04/2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Akut Pankreatitte Kolesistektominin Pankreatit Atakları Üzerine Etkisi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Gölseren SEVEN’in sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Günel MUSAYEVA

TEŞEKKÜR

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları'nda tez sürecim boyunca bana yol gösteren ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen; tez danışmanım Doç. Dr. Gülseren Seven'e teşekkür ederim.

Başta rektör hocamız sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk olmak üzere, Prof. Dr. Özcan Karaman, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Meltem Gürsu, Prof. Dr. Cumali Karatoprak, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil Çamlı, Doç. Dr. Mehmet Zorlu, Doç. Dr. Pınar Soysal hocalarımıza teşekkür ederim.

Gastroenterolojiyi bana sevdiren ve tez sürecim boyunca her konuda yardımını esirgemeyen, bilgisi ile bizlere örnek olan sevgili hocam Prof. Dr. Hakan Şentürk'e ve tüm gastroenteroloji ekibine; Prof. Dr. Ali Tüzün, Prof. Dr. Metin Başaranoğlu, Doç. Dr. Elmas Biberci Keskin, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Hakkı Köker, Uzm. Dr. Sercan Kiremitçi'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı iletmek istiyorum.

Her zaman hastalara olan yaklaşımlarıyla örnek alacağım, asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve çalışmaktan zevk aldığım Prof. Dr. Güven Çetin, Prof. Dr. Mesut Şeker, Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu, Uzm. Dr. Koray Koçhan, Uzm. Dr. Şafak Mirioğlu'na teşekkür ederim.

Eğitim sürecimi güzelleştiren, omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, koşulsuz şartsız her zaman yanımda olan Dr. Tuba Yılmaz ve Dr. Meysere Nur Akuç'a teşekkür ederim.

Bu zor süreçte, koşullar ne olursa olsun her zaman arkamda olan canım Aileme; bana güvenmekten asla vazgeçmeyen Babama, Anneme, Ablama, neşe kaynaklarım canım Yeğenlerime ve her zaman desteğini hissettiğim Eşim'e teşekkür ederim.

Dr. Günel MUSAYEVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN FORMU	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pankreasın Anatomisi.....	2
2.2. Pankreasın Embriyolojisi	4
2.3. Pankreasın Fizyolojisi	5
2.3.1. Endokrin Pankreas.....	5
2.3.2. Ekzokrin Pankreas.....	5
2.4. Akut Pankreatit.....	7
2.4.1. Tarihçe.....	7
2.4.2. Tanım ve insidansı	7
2.4.3. Patofizyoloji	8
2.4.4. Etiyoloji.....	9
2.4.4.1. Safra taşları.....	9
2.4.4.2. Alkol.....	9
2.4.4.3. Metabolik	10
2.4.4.4. İlaçlar.....	10
2.4.4.5. Enfeksiyonlar	11
2.4.4.6. Post ERCP Pankreatit.....	12
2.4.4.7. Travma ve Cerrahi Müdahaleler	12
2.4.4.8. Otoimmün.....	13

2.4.4.9. Genetik	13
2.4.4.10. Diğer Nedenler	13
2.4.5. Tanı.....	14
2.4.6. Klinik.....	14
2.4.6.1. Semptom ve Bulgular	14
2.4.6.2. Laboratuvar Bulguları	15
2.4.6.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	16
2.4.6.4. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi.....	17
2.4.6.5. Akut Pankreatit Klasifikasyonu	21
2.4.7. Komplikasyonları	21
2.4.7.1. Lokal Komplikasyonlar	21
2.4.7.2. Sistemik Komplikasyonlar	23
2.4.8. Ayırıcı Tanı	23
2.4.9. Tedavi.....	23
2.4.10. Kolesistektomi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Popülasyonu	28
3.2. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

ABP	Akut Biliyer Pankreatit
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ANA	Anti Nükleer Antikor
ARDS	Akut Respiratuar Distress Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C Reaktif Protein
DİC	Dissemine Intravasküler Koagülopati
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolangio-Pankreatiografi
EST	Endoskopik Sfinkterotomi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
İAP	İdiyopatik Akut Pankreatit
İL-1	İnterlökin 1
İRAP	İdiyopatik Rekürren Akut Pankreatit
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KF	Kistik Fibrozis
KS	Kolesistektomi
MRCP	Magnetik Rezonans Kolangio-Pankreatografi
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PBS	Primer Biliyer Siroz
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
TNF-a	Tümör Nekroz Fatör a
USG	Ultrasonografi
WON	Walled of Nekroz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Pankreasın Anatomisi.....	2
Şekil 2.2: Pankreasın Arter ve Venöz Damarları.....	3
Şekil 2.3: Pankreas Embriyolojisi.....	4
Şekil 2.4: Ekzokrin ve Endokrin Pankreas	7



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: AP'e neden olan ilaçlar [64].	11
Tablo 2.2: Akut Pankreatit Etiyolojisinde Nadir Nedenler	14
Tablo 2.3: Akut Pankreatit Şiddetini Değerlendirmede Ranson Kriterleri	18
Tablo 2.4: Balthazar skoru (CT severity index [CTSI])	20
Tablo 4.1: Tüm Hastaların Genel Özellikleri	30
Tablo 4.2: KS Öyküsüne Göre Tekrar Atak Durumu	31
Tablo 4.3: Etiyoloji Ayırımına Göre KS öyküsünün Tekrar Atak Durumuna Etkisi	32
Tablo 4.4: İlk Atak Sırasında Safra Kesesi İn Situ Olup Sonrasında KS Olan ve Olmayan Hastalarda Atak Sıklığının Karşılaştırılması	33
Tablo 4.5: İlk Atakta Safra Kesesi İn Situ Olan Biliyer Etiyolojili Hastaların KS ve ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklıkları	33
Tablo 4.6: İlk Atakta Safra Kesesi İn Situ Olan İdiyopatik Etiyolojili Hastaların KS ve ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklıkları	34
Tablo 4.7: İlk Atağı KS Sonrası Geçiren Hastaların ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklığı	35
Tablo 4.8: İlk Atağı KS Sonrası Geçiren Biliyer ve İdiyopatik Etiyolojili Hastaların ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklığı	36

AKUT PANKREATİT'DE KOLESİSTEKTOMİNİN PANKREATİT ATAKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut Pankreatit tüm dünyada giderek artan sıklıkta görülmekte ve mortalite riski nedeniyle tedavisi ve tekrar atak gelişmesinin önlenmesi önem arz etmektedir. Güncel kılavuzlar rekürensini önlemek için akut biliyer pankreatitli (ABP) hastalarda kolesistektomi (KS) önermektedir. İdiyopatik akut pankreatitli (İAP) hastaların ise önemli bir kısmının okkult biliyer hastalıktan kaynaklandığı ve KS'nin yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada pankreatit rekürensini önlemede KS'nin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Gastroentoloji Kliniğinde Akut Pankreatit tanısı ile takip ve tedavi edilen 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve biliyer ve idiyopatik hastalar analize dahil edilmiştir. Hastalar biliyer ve idiyopatik gruplara ayrılarak, KS geçirme öyküsüne göre atak sıklıkları değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların demografik verileri, eşlik eden ek hastalıkları ve ERCP yapılma durumları sorgulanarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 500 hasta dahil edildi (300 hasta ABP, 200 hasta idiyopatik). Hastalar 3 farklı gruba ayrıldı; ilk pankreatit atağını KS sonrası geçirenler, ilk atakta safra kesesi in situ olup sonrasında KS geçirenler ve ilk atakta safra kesesi in situ olup KS geçirmeyenler. ABP grubunda, ilk pankreatit atağını KS sonrası geçirenlerde atak sıklığının diğer iki gruptan daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0.018$). İdiyopatik grupta ise gruplar arasında atak sıklığı açısından anlamlı fark görülmedi ($p = 0.999$). İlk atak sırasında safra kesesi in situ olan hastalar KS öyküsüne göre karşılaştırıldığında KS olanlar ve olmayanlar arasında hem biliyer hem de idiyopatik grupta atak sıklığında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Hastalar KS öykülerine ilaveten ERCP yapılma durumlarına göre de farklı gruplarda karşılaştırılmıştır. ABPlı grupta ERCP yapılması ilk pankreatit atağı sonrasında KS yapılan grupta atak sayısını azaltırken ($p = 0.008$), diğer iki grupta anlamlı bulunmadı. İAP'li hastalarda ise ERCP yapılması grupların hiçbirinde atak sayısını azaltmadığı görüldü.

Sonuç: Biliyer akut pankreatitte ilk pankreatit atağını KS sonrası geçiren hastalarda atak rekürensini yüksek iken, safra kesesi in situ olanlarda atak sonrası KS'nin tek başına yararlı olmadığı, ERCP ile birlikte riski azalttığı bulundu. İAP'li hastalarda ise KS ve ERCP'nin atak rekürensini azaltmada etkili olmadığı bulundu.

Anahtar kelimeler: Akut biliyer pankreatit, idiyopatik akut pankreatit, kolesistektomi, endoskopik retrograd kolanjio pankreatografi, rekürrens



EFFECT OF CHOLECYSTECTOMY ON PANCREATITIS ATTACKS IN ACUTE PANCREATITIS

SUMMARY

Introduction and Aim: Acute pancreatitis is seen with increasing frequency all over the world and it is important to both treat and prevent relapse due to the risk of mortality. Current guidelines recommend cholecystectomy (CS) in patients with biliary pancreatitis to prevent recurrence. It has been suggested that a significant portion of patients with idiopathic acute pancreatitis (IAP) result from occult biliary disease and CS may be beneficial. In this study, it was aimed to evaluate the effect of CS in preventing pancreatitis recurrence.

Method: Patients over the age of 18 who were followed up and treated with the diagnosis of Acute Pancreatitis in the Gastroenterology Clinic of Bezmialem Vakıf University were retrospectively analyzed and biliary and idiopathic patients were included in the analysis. Patients were divided into biliary and idiopathic groups, and the frequency of attacks was evaluated according to the history of CS. In addition, demographic data of the patients, comorbidities and ERCP status were recorded by questioning.

Results: In the study were included 500 patients (300 patients with ABP, 200 patients with idiopathic). The patients were divided into 3 different groups; those who had their first pancreatitis attack after CS, those who had their gallbladder in situ in the first attack and CS after attack, those who had their gallbladder in situ in the first attack but did not have CS. In the ABP group, the frequency of attacks was higher in those who had their first pancreatitis attack after CS ($p = 0.018$). In the idiopathic group, there was no significant difference between the groups in terms of attack frequency ($p = 0.999$). When patients with in situ gallbladder during the first attack were compared according to their CS history, no significant difference was found in the frequency of attacks in both the biliary and idiopathic groups between those with and without CS ($p > 0.05$). In addition to their CS history, the patients were compared in different groups according to their ERCP status. While ERCP in the ABP group decreased the number of attacks in the CS group after the first pancreatitis attack ($p = 0.008$), it was not significant in the other two groups. In patients with IAP, it was observed that ERCP did not reduce the number of attacks in any of the groups.

Conclusion: In biliary acute pancreatitis, while the recurrence of attacks was high in patients who had their first pancreatitis attack after CS, it was found that CS alone was not beneficial

in patients with gallbladder in situ and is decreased the risk with ERCP. It was found that CS and ERCP were not effective in reducing the recurrence of attacks in patients with IAP.

Key words: Acute biliary pancreatitis, idiopathic acute pancreatitis, cholecystectomy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, relapse, recurrence



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit tüm dünyada en sık hastaneye yatış gerektiren gastrointestinal sistem hastalığıdır. Dünya genelinde ve ülkemizde akut pankreatitin en sık etiyolojik nedeninin safra kesesi taşı olduğu bilinmektedir. Birçok etiyolojik faktör tanımlansa da hastaların %10-30 kadarında herhangi bir neden saptanamaz ve idiyopatik olarak tanımlanır. İdiyopatik akut pankreatitin (İAP) ise %80'inin aslında safra taşına bağlı olduğu düşünülmektedir [1].

Akut pankreatit, ekzokrin pankreasın asiner hücrelerindeki enzimlerin yol açtığı hasar ve buna bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur. Kendi kendini sınırlayan hafif pankreatik ödemden pankreatik nekroz, organ yetmezliği ve ölüme neden olan sistemik inflamasyona kadar ciddiyeti değişebilir.

Sırtta yayılan akut epigastrik ağrı, serum amilaz veya lipaz değerlerinin normalden 3 kat yüksek olması ve görüntülemelerde akut pankreatit düşündürecek bulguların olması akut pankreatit tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Üç kriterden ikisinin olması tanısaldır.

Temel tedavi konservatif olsa da, safra kesesi taşına bağlı akut biliyer pankreatitli (ABP) hastalar için kolesistektomi (KS) tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. ABP'te KS yapılması rekürren biliyer olaylara bağlı yeni yatış riskini belirgin olarak azaltmaktadır [2].

İAP'li bazı hastalarda KS'nin pankreatit rekürrensini azalttığına dair bazı çalışmalar olsada, bunun başlıca nedeni İAP olarak tanımlanan hastalara ileri inceleme yapıldığında aslında altta yatan biliyer bir nedenin olmasıdır.

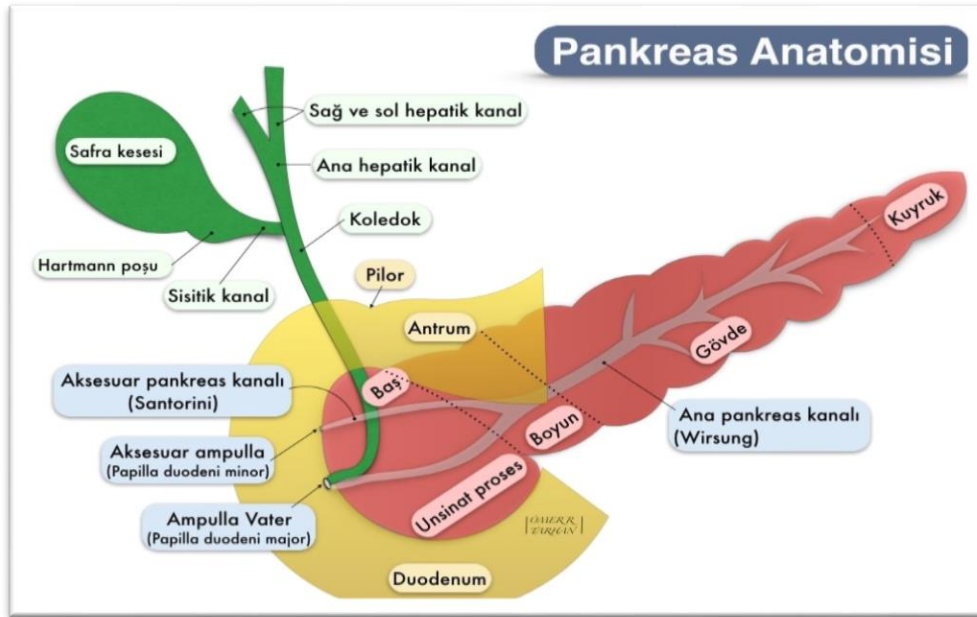
Sık görülmesi ve tekrarlama özelliğinin yanısıra, mortalite riski nedeniyle de doğru şekilde tedavi edilmesi ve rekürrensin önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Biz bu çalışmada hem biliyer, hem de idiyopatik akut pankreatitte KS'nin atak rekürrensi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreasın Anatomisi

Pankreas, yetişkin bir insanda ortalama 12-15 cm uzunlukta ve 60-150 gr ağırlıkta olan, lobüllü, hareketsiz, retroperitoneal bir organdır. Batın arka duvarından mideye kadar uzanım gösterip hafif oblik ve yatay şekilde Lomber 1-2 vertebral düzeyinden geçer [3]. Yumuşak kıvamlı ve kırmızımsı görünümündedir. Önünde mide, solunda dalak, sağında duodenum ve üst kısmında bursa omentalis ile komşuluğu bulunur [4]. Endokrin ve ekzokrin fonksiyonları vardır. Endokrin salgısı pankreasın adacık hücrelerinde sentezlenir ve kana salgılanır. Ekzokrin fonksiyonu olan pankreatik sindirim enzimleri ise asiner hücrelerde sentezlenerek ana pankreas kanalı ve yardımcı pankreas kanalı yardımıyla duodenuma salgılanır [5].

Pankreas 5 bölümden oluşur; baş, unsinat çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk. Baş kısmı duodenum kavsi içinde yerleşir ve içinden çoğunlukla koledok kanalının son kısmı geçer. Unsinat proses bazı insanlarda olmayabilir, pancreas başından aşağıya doğru uzanan çıkıntıdır. En kısa bölümü boyundur ve yaklaşık 2 cm kalınlıktadır. Boyundan sonra gövde devam eder ve ön yüzeyi periton ile kaplıdır. Kısmen hareketli olan kuyruk bölümü sol böbreğin önünde yer alır ve dalak hilusuna kadar uzanım gösterir [6].

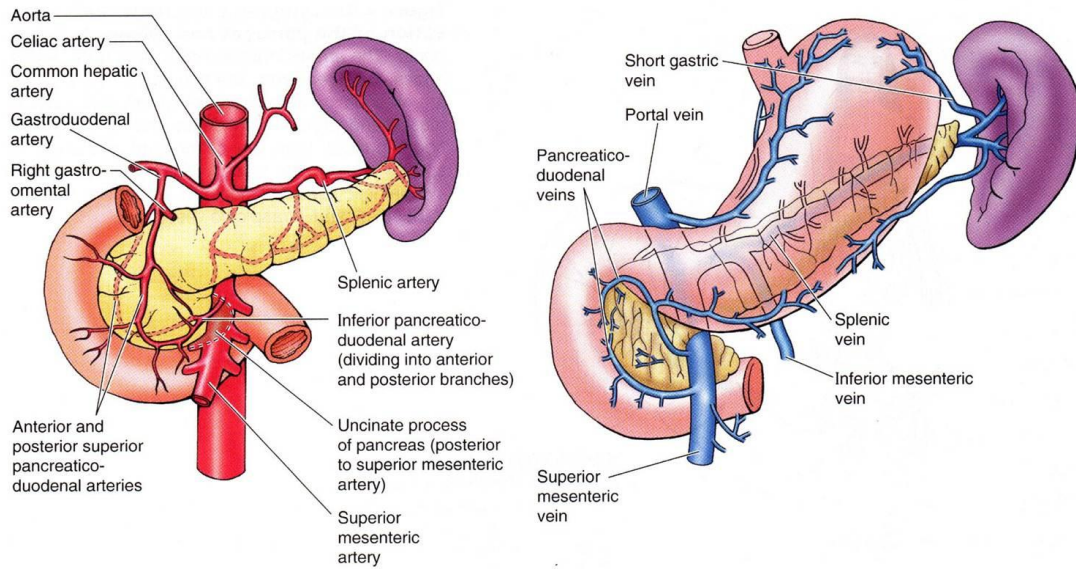


Şekil 2.1: Pankreasın Anatomisi

Pankreasın, ana pankreas kanalı ve aksesuar pankreatik kanal olmak üzere iki ana kanalı vardır. Ana pankreas kanal Wirsung, aksesuar kanal ise Santorini olarak adlandırılır. Kanallar pankreasın ekzokrin salgılarını asinüslerden alarak duodenuma taşır [7]. Wirsung kanalı kuyruktan başlayarak tüm pankreas boyu seyrederek ve papilla Vateri’de duodenuma açılır. Santorini kanalı pankreas baş ve boyun kısmının salgılarını toplayarak, genellikle Wirsung kanalı ile birleşerek, veya bağımsız olarak duodenuma dökülür [13].

Pankreasın arteriyel sistemi ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden oluşur [8]. Baş kısmını üstten hepatik arterin dalı olan gastroduodenal arterden çıkan superior anteriorposterior pankreatikoduodenal arterler, alttan superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler besler. Gövde ve kuyruk kısımları ise splenik arterden çıkan minör dallar ile kanlanır [14].

Venöz drenajı üst pankreatikoduodenal ven ve alt pankreatikoduodenal ven ile olmaktadır. Üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür. Venler arterlere paralel olarak seyrederek [9]. Superior mezenterik ven ile splenik ven birleşerek portal veni oluşturur [11].



Şekil 2.2: Pankreasın Arter ve Venöz Damarları

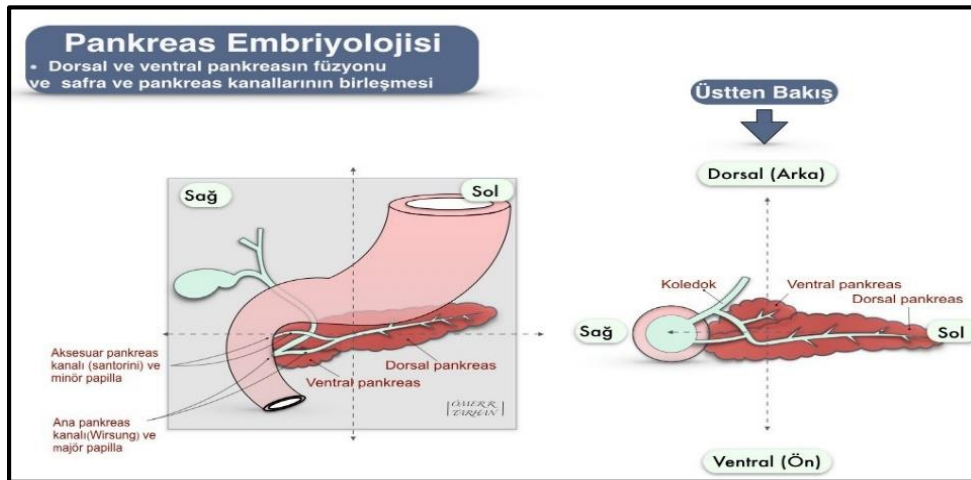
Sempatik ve parasempatik sistem innervasyonu çölyak ganglionu tarafından sağlanır [10]. Sinir lifleri sıklıkla damarlarla beraber seyrederek. Sempatik etki pankreasın ekzokrin salgısını azaltırken, parasempatik etki artırır [12].

Pankreas zengin bir lenfatik sisteme sahiptir ve sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Lenfotik sıvı başın üst ve boyun kısmından çölyak lenf nodlarına, başın alt kısmından superior mezenterik lenf noduna, gövde ve kuyruk kısmından retroperitoneal lenf noduna drene olur [15].

2.2. Pankreasın Embriyolojisi

Pankreas, embriyonel gelişimin 4. Haftasında gelişir. Gelişim dorsal ve ventral tomurcuktan olur. Ventral pankreas daha küçük ve safra kanalı ile ilişkilidir, duodenumun arkasına doğru yönelerek dorsal pankreasla birleşir [15]. Birleşme intrauterin 37-42. günlerde gerçekleşir. Ventral tomurcuktan pankreas başının alt kısmı ve uncinat proçes gelişir. Diğer kısımlar ise dorsal tomurcuktan köken alır. Wirsung kanalı dorsal pankreatik kanalın distal kısmı ile ventral pankreatik kanalın tümünün birleşimiyle oluşur. Santorini kanalı ise dorsal pankreas kanalının proksimal kısmından köken alır. Bazı durumlarda bu kısım tamamen oblitere olur.

Pankreas tomurcuklarının endoderminin tübüler ağ oluşturması ile pankreas parankimi oluşur. Asinuslar ise bu tübüllerin uçlarındaki hücre kümelerinden gelişir. Tüm hücre tipleri dorsal ve ventral endodermal tomurcuğun aynı kök hücrelerinden köken alır. Bazı endokrin hücre kümeleri Langerhans adacıklarına dönüşürler ve 8 - 9. haftalarda Langerhans adacıklarında ilk hücresel farklılaşma gerçekleşir. İlk farklılaşan hücreler alfa ve delta hücreleridir. Alfa hücreler glukagon, delta hücreler somatostatin salgılar [16].



Şekil 2.3: Pankreas Embriyolojisi

2.3. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreasın büyük bir kısmı asiner hücreler (%80) ve boşaltım kanallarından (%18) oluşurken, geri kalan küçük bir kısmı Langerhans adacıklarından oluşur. Asiner hücre ve kanallar ekzokrin, Langerhans adacıkları ise endokrin salgıda görev alır [17].

2.3.1. Endokrin Pankreas

Langerhans adacıkları alfa, beta, delta, gama ve enterokromafin hücreleri içerir. Bu hücreler morfolojik yapıları ve boyama paternleri ile bir-birinden ayırt edilir [18]. Endokrin pankreas ekzokrin pankreastan morfolojik olarak farklı yapıya sahiptir ve oldukça vaskülarizedir [23]. Langerhans adacıklarının %60-80'ini beta hücreleri, %10-20'sini alfa hücreleri, %10'unu delta hücreleri ve %5'ini oluşturan F hücreleri oluşturur. Beta hücrelerinde insülin, alfa hücrelerinde glukagon, delta hücrelerinde somatostatin, F hücrelerinde pankreatik polipeptit üretilir [19]. **İnsülin** α ve β zincirlerinden ibarettir, α zinciri 21 ve β zinciri 30 aminoasitten oluşmaktadır [18]. İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerine etki eder. Hücelere glukoz alımını artırır, glukoneogenezi inhibe ederek kan glukoz seviyesini düşürür, lipogenezi uyarıp lipolizi inhibe eder ve protein sentezini artırır [21].

Glukagon tek zincirli peptit yapıda 29 aminoasitten oluşan hormondur. İnsülin ve hiperglisemi glukagon salınımını azaltırken, aminoasitler, hipoglisemi, katekolaminler, kolesistkinin, sempatik sinir sistemi ise artırır.

Somatostatin polipeptit yapıdadır ve 14 aminoasitten oluşur. Genel inhibe edici bir hormondur. Langerhans adacıklarından glukagon ve insulin salınımını azaltır. Bunun yanı sıra biliyer ve intestinal motiliteyi inhibe eder.

Pankreatik polipeptid pankreasın ekzokrin fonksiyonunun inhibe eden ve 36 aminoasitten oluşan bir peptittir [20, 21].

Langerhans adacıklarının fonksiyonu dolaşımdaki metabolitler, hormonlar ve nöronal kontrol ile düzenlenir [19]. Özet olarak insülin salgısı ile gıda maddelerinin depolanmasını, glukagon salınımı ile de açlık zamanı depolanan bu gıdaların mobilizasyonunun hayata geçirir [24].

2.3.2. Ekzokrin Pankreas

Ekzokrin pankreas asiner hücreler ve kanal hücrelerinden oluşur. Asiner hücreler üzüm salkımına benzer küme şeklinde toplanarak pankreatik asiniyi oluştururlar ve bir ucu kör biter.

Pankreas ekzokrin sekresyonu bikarbonattan zengin sulu kısım ve enzim kısmından ibarettir.

Pankreasın ekzokrin sekresyonu şeffaf ve alkali özellikte olup, günlük miktarı 1500-2000 ml kadardır [17,21]. Sıvının ana katyonları sodyum ve potasyumdur, anyonları ise bikarbonat ve klorürdür. Katyonlar her zaman plazmadaki konsantrasyonlarına benzer oranlarda bulunurken, anyonlar farklılık gösterir. Uyarı yokken; bikarbonat konsantrasyonu düşük (50 mmol/L), klorür konsantrasyonu yüksektir (110 mmol/L), Uyarı arttığında klorür konsantrasyonu daha da düşer (20 mmol/L), bikarbonat konsantrasyonu yükselir (140 mmol/L) ve sıvı alkali hal alır. Salgının hızı yemekler arasında 0,2-0,3 ml/dk iken, yemeği takiben ve sekretin salınımı sonrasında 3,5 ml/dk'ya çıkmaktadır [22].

Karbonhidrat, protein ve yağların sindirilmesinde görevli olan enzimler asiner hücreler tarafından salgılanır. Bu enzimler amilaz, lipaz, kolipaz, fosfolipaz, tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve elastaz'dır. Tripsin, kimotripsin, ribonükleaz, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz proteinlerin, amilaz karbonhidratların, lipaz, kolipaz ve fosfolipaz ise yağların sindiriminde rol alır. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere, karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitlere, nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Amilaz karbonhidratları parçalayarak disakkarit ve trisakkaritleri oluşturur [25].

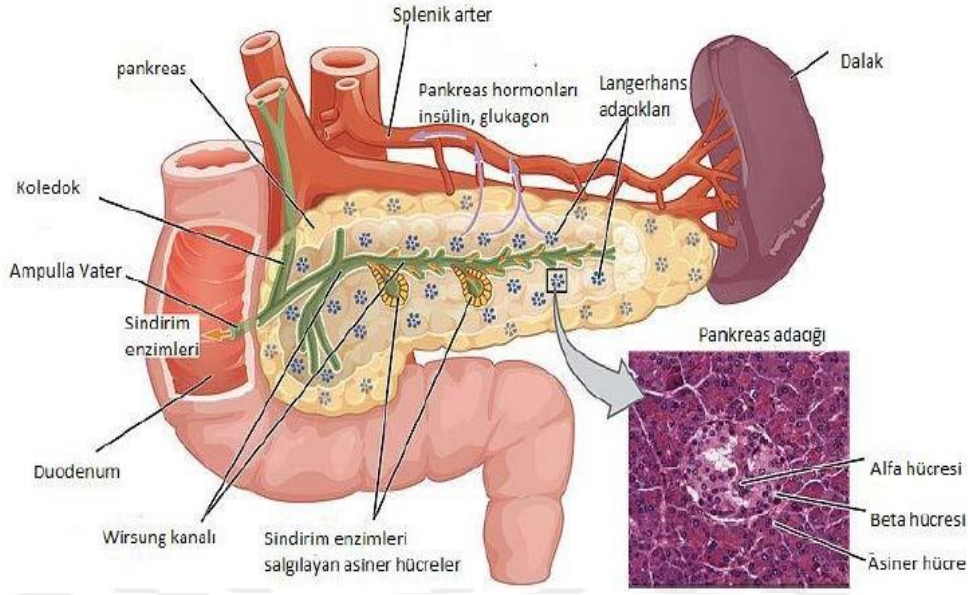
Proteolitik enzimler sentez sırasında inaktif olur ve intestinal kanala geçtikten sonra aktifleşirken, amilaz ve lipaz aktif formda salgılanır. Tripsinojen intestinal kanala geçtikten sonra enterokinaz enziminin etkisiyle tripsine dönüşür ve aktifleşen tripsin diğer zimojenleri de aktif hale getirir [22].

Sıvının salgılanmasında sinirsel ve hormonal iki mekanizma rol oynar. Sinirsel olarak n. vagus sorumlu iken, hormonal mekanizmadan sekretin ve kolesistokinin sorumludur [19].

Sekretin ince bağırsak yüzey epitelinden duodenumun mide asidi ile karşılaşması sonucu salınır. 27 aminoasitten oluşmuş bir polipeptittir. İnce bağırsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması neticesinde ise 33 aminoasitli polipeptid olan kolesistokinin salınır. Sekretin daha çok bikarbonat salınımı üzerine etki ederken, kolesistokinin enzimden zengin pankreas salgısını uyarır [23, 26].

Nervus vagus mideden asit salınımını arttırarak dolaylı yoldan ve asetilkolin üzerinden doğrudan asiner hücrelere etki ederek sinirsel uyarıyı sağlar [24].

Yaşın ilerlemesine bağlı olarak pankreasın ekzokrin fonksiyonu ve bağı dokusu azalır. Sonuç olarak yaşlanma ile birlikte pankreasta anatomik ve histolojik atrofi gelişir [27].



Şekil 2.4: Ekzokrin ve Endokrin Pankreas

2.4. Akut Pankreatit

2.4.1. Tarihçe

Pankreas organ olarak tarihte ilk kez MÖ 300'lerde Herophilos tarafından tanımlanmıştır [28]. Akut pankreatiti ise ilk kez 1579'da Fransız cerrah Ambrose Pare tariflemiştir [29]. 1642'de Johann Wirsung ana pankreas kanalı, 1724'de G.D. Santorini aksesuar pankreas kanalı tanımlamıştır [41]. 1929'da Elman AP esnasında serum amilazının yükseldiğini söylemiştir [30].

1974'de Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin şiddetini belirleyen bir skorlama sistemi bulmuşlardır [31]. 1990 yılında ise Emil J. Balthazar ve arkadaşları tarafından bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yeni bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir [32]. Son olarak 1992 yılında Atlanta sempozyumunda pankreatitle ilişkili kavramlar ve hastalık şiddeti tanımlanmış ve 2012'te revize edilmiştir [33].

2.4.2. Tanım ve İnsidansı

Akut pankreatit, aniden ortaya çıkan ve genellikle hastaların %80-90'da tedavi ile birkaç gün içinde düzelen pankreas iltihabıdır. Ancak bazı durumlarda %10-20 hastada ciddi komplikasyonlarla hayatı tehdit eden bir hastalık olabilir [34].

İnsidansı tüm dünyada yaklaşık 100.000 kişide 34 vaka olarak bildirilmiştir ve yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir [35]. Alkol kullanımı nedeniyle İskandinav ülkelerinde insidansı daha

yüksektir [36]. Erkeklerde, kadınlara göre daha fazla görülür. Beyaz ırkta, siyah ırka göre 3 kat daha az görülmektedir. Amerikada yıllık 300.000 yeni pankreatit vakası bildirilmektedir [37].

Mortalite oranı genel olarak %5 olarak bildirilmekte, ancak bu oran nekrotizan pankreatitte %17, enfekte nekrozda %30 ve multiorgan yetmezliği olanlarda %47'ye kadar yükselmektedir [38, 39].

2.4.3. Patofizyoloji

Akut pankreatit patofizyolojisinde bir sıra teoriler öne sürülmüştür:

1. **Obstruksiyon-Sekresyon Teorisi;** bazı hayvan çalışmalarında pankreatik kanal bağlandıktan sonra pankreatik sekresyon çevre dokulara sızarak enzimleri aktive eder. Sonuç olarak akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir ve buna istinaden safra taşları ile akut pankreatit gelişimi açıklanabilir.
2. **Ortak Kanal Teorisi;** 1901 yılında yapılmış bir otopsi sonucuna göre pankreatik kanal ve koledok arasında ortak bir kanal daha olduğu saptanmış ve bu kanaldan pankreas içine safra reflüsü sonucu akut pankreatit geliştiği söylenmiştir.
3. **Duodenal Reflü Teorisi;** yine hayvan çalışmalarında duodenal sekresyonun papilla Vateri'ye reflüsü sonucu akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir, ancak insanlarda bu teorinin doğruluğuna dair herhangi bir objektif kanıt yoktur.
4. **Artmış Pankreatik Kanal Geçirgenliği;** normalde kanalda bulunan enzimlerin bazı koşullar altında (alkol kullanımı, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi) doku arasına geçişi sonucu akut pankreatit gelişebilir.
5. **Enzim Otoaktivasyonu;** hayvansal çalışmalarda tripsinojenin pankreas içinde otoaktivasyonu gösterilmiştir, nedeni tam olarak bilinmemektedir [42].

Akut pankreatit patogenezinde 3 temel mekanizma rol oynar: ödem, inflamasyon ve parankim hasarı. Pankreatik enzimler enflamasyon sonucu aktive olarak pankreatik dokunun otodijesyonuna neden olurlar. Başlangıçta lokalize hücre hasarı ve ödem ortaya çıkar. Enflamasyon arttıkça hasar çevredeki yağ dokularına ve parankime yayılarak nekroz oluşumuna neden olur. Nekroz pankreas dokusunun %30'undan fazlasını tuttuğunda mortalite ve morbidite önemli ölçüde artar [43].

Akut pankreatitli hastaların bazılarında ateş, plevral efüzyon, akut böbrek yetmezliği (ABY), miyokard iskemisi, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), damar içi pıhtılaşma

sendromu (DİC) gibi bazı komplikasyonlar ortaya çıkar. Bunun başlıca nedeni dolaşıma salınan sitokinler ve aktive olan pankreas enzimleridir [44]. Erken dönemde aktive olan tripsin kompleman sistemini aktive ederek makrofaj ve nötrofillerden serum ve pankreatik doku içerisine tümör nekrozis faktör –a (TNF-a), interlökin-1 (IL-1), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına neden olur. Tüm bu olaylar sonucunda pankreasta nekroz ve apoptosis gelişir [45].

2.4.4. Etiyoloji

Çok sayıda etiyolojik neden saptanmasına rağmen %10-30 hastada herhangi bir etiyolojik neden saptanamaz ve idiyopatik olarak kabul edilir. Dünya genelinde ve ülkemizde en sık neden safra taşları, ikinci en sık neden ise alkoldür [46]. En sık nedenin safra taşı olmasına rağmen safra taşı olanların %3-7'sinde, alkol kullananların ise %10'undan daha azında pankreatit geliştiği gösterilmiştir. Bu iki etkene ek olarak etiyolojide metabolik nedenler (hipertrigliseridemi, hiperkalsemi), ilaçlar, enfeksiyonlar, travma, otoimmün nedenler, genetik gibi birçok faktör de sorumlu tutulmaktadır [47, 48].

2.4.4.1. Safra Taşları

Safra taşlarının pankreatite neden olması için bazı risk faktörleri vardır. Kese içerisinde çok sayıda, milimetrik taşların varlığı (özellikle 5mm altı), ana safra kanalında taş varlığı, koledok-Wirsung açısının geniş olması bu faktörler içerisinde yer alır. Tüm bu faktörler pankreatik kanala safra reflüsüne neden olarak pankreatit gelişimine zemin hazırlar [49].

Safra taşları ampulları tıkayarak safra kanalının pankreatik kanala geri akmasına neden olur. Taşa bağlı oluşan obstruksiyon ve ödem pankreatitin temel nedenini oluşturur. [50].

Safra taşı daha çok kadınlarda görüldüğünden biliyer pankreatit oranı da kadınlarda erkekler göre daha fazladır. Ancak erkeklerde safra taşı olduğunda akut pankreatit gelişme riski kadınlardan daha yüksektir [51].

2.4.4.2. Alkol

Akut pankreatit etiyolojisinde 2. sırada yer alan alkolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bir sıra mekanizmalar ireli sürülmüştür. Alkol asiner hücrelere direkt toksik etki göstererek, sindirim enzimlerinin erken aktivasyonuna neden olur. Aynı zamanda pankreatik sıvının viskozitesini arttırarak küçük pankreatik kanallarda tıkaçlar oluşmasına neden olur. İlerleyen zamanlarda bu protein tıkaçları taşlar oluşturur ve skarlaşmaya, asiner atrofiye, fibrozise neden olurlar.

Başka bir etki mekanizmasına göre alkol bir transkripsiyon aktivatörü olan nükleer faktör-kB'yi ve aktive edici protein-1'i aktive ederek inflamasyonun şiddetini artırır.

Alkolün etkisi ile ortaya çıkan asetaldehit ve yağ asidi etil esterleri gibi toksik metabolitler oksidatif stres ile pankreas hücreleri aktive eder ve kollajen gibi matris proteinlerinin üretiminde artışa neden olur. Buda pankreatit etiolojisinde başka bir mekanizma olarak görülmektedir [52-54]. Alkolün aynı zamanda Oddi sfinkter spazmına neden olduğu ve viral pankreatiti potansiyalize ederek, Coxsackievirüs B3'ün toksik etkilerine karşı pankreası sensitize edebileceği de ileri sürülmüştür [66, 67].

2.4.4.3. Metabolik

Metabolik nedenler içinde hiperlipoproteinemi (I, IV, V), hiperkalsemi, diabetes mellitus, alfa 1 antitripsin eksikliği, metil malonik asidemi, propiyonik asidemi yer alır [55]. Daha sıklıkla pediatrik popülasyonda görülür. Erişkinde bu etkenlerden en sık karşımıza çıkan hipertrigliseridemi ve hiperkalsemidir.

Metabolik nedenlerden hipertrigliseridemi AP vakalarının yaklaşık %4'den sorumlu tutulmaktadır [57]. Daha düşük düzeylerde de akut pankreatit atağına neden olsa da, özellikle trigliserid düzeyi 1000 mg/dL'nin üzerinde olduğunda risk daha fazladır [56]. Hipertrigliserideminin hem lipoprotein metabolizmasının disfonksiyonu, hem de trigliseridlerin aşırı hidrolizi ile ortaya çıkan aşırı serbest yağ asitleri sonucunda pankreatite neden olduğu düşünülmektedir [57].

Hiperkalsemi akut pankreatitin çok nadir sebepleri arasında yer alır [53]. En sık hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemilerde görülür. Bunun yanısıra sarkoidoz, total parenteral nutrisyon kullanımı, Multiple Myeloma, D vitamini intoksikasyonu, familial hipokalsiürik hiperkalsemi gibi ikincil nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan hiperkalsemilerde de görülebilir [56]. Kalsiyumun pankreatik kanallarda depozitler oluşturarak ve tripsini aktive ederek AP'e neden olduğu düşünülmektedir [58, 59].

2.4.4.4. İlaçlar

Akut pankreatit yapan çok sayıda ilaç bildirilse de, ilaçlar %5'in altında bir oranla çok nadir etkenler arasında yer alır [60]. Genelde hafif şiddette görülür, prognozu mükemmel, mortalitesi düşüktür [61]. Akut pankreatitin ilaca bağlı olduğunu söyleyebilmek için bazı kriterler kullanılmaktadır; pankreatit atağı ilaç kullanımına başlandıktan sonra ortaya çıkmış olmalı, ilaç kesildikten sonra tablo düzelmeli ve ilaca tekrar başlandığında nüks gelişmelidir [62, 63].

İmmünolojik mekanizmaların rol aldığı hastalarda, ilaca başlandıktan sonraki birkaç hafta içerisinde; toksik mekanizmaların rol aldığı hastalarda ise birkaç ay içinde pankreatit ortaya çıkmaktadır [65]. İlaçlar akut pankreatite yol açtığı ispatlanmış olan ilaçlar ve yol açması muhtemel ilaçlar olarak iki grup halinde bilinmektedir [64].

Tablo 2.1: AP'e neden olan ilaçlar [64].

Akut pankreatit yaptığı ispatlanan ilaçlar	Akut pankreatite yol açtığı muhtemel ilaçlar
Sülfonamidler	Ethacrinic asit
Oral kontraseptifler	Chlortalidone
Tetrasiklinler	Methyldopa
Azathioprine	L-asparaginase
Mercaptopurine	Kortikosteroidler
Furosemide	Procainamide hydrochloride
Thiazideler	NSAİ ilaçlar
Ethanol	INH
Pentamidine	Nitrofurantoin
Organophospate insektisitler	Rifampin
ACE inhibitörleri	Metronidazole
2',3'- dideoxynosine	Eirtomisin

2.4.4.5. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz ajanlarla oluşan pankreatitlerin sıklığı bilinmemekle beraber nadir olarak karşımıza çıkmaktadır [68].

AIDS'lilerde akut pankreatit, hastalığın doğal seyrine bağlı olabileceği gibi, tedavide kullanılan antiviral ilaçlara ve fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak da gelişebilir [69].

2.4.4.6. Post ERCP Pankreatit

ERCP işlemi sırasında endoskopun özofagus, mide ve duodenuma girişi sonucu, serum amilaz seviyesinde yükseliş görülebilmektedir. Bunun nedeni, daha çok tükürük bezlerinden salgılanan amilazdan kaynaklanmaktadır. Özellikle Wirung kanalı kanüle edilen ve kontrast madde kullanılan hastalarda ilk 6 saat içerisinde serum amilaz seviyeleri artabilir. ERCP yapılanların %35-70'de asemptomatik hiperamilazemi meydana çıkmaktadır [70].

ERCP sonrası akut pankreatit gelişimi için bir sıra risk faktörleri de bulunmaktadır; işlemde kullanılan kontrast maddenin cinsi, basıncı, volümü, enjeksiyon sayısı, operatörün tecrübesizliği ve birden fazla oluşu, pankreasın altta yatan hastalıkları ve bakteriyel kontaminasyon [71].

2.4.4.7. Travma ve Cerrahi Müdahaleler

Pankreas anatomik yerleşimi nedeniyle karın boşluğunun travmalarında pankreatit gelişimi nadir olarak görülür. Ancak özellikle penteran travmalarda (delici alet, ateşli silah yaralanmaları) pankreas kanalı rüptüre olur ve pankreas parankimi hasar alabilir [72]. Bu vakalarda %17 oranında amilaz ve lipaz seviyelerinde yükseliş, %5 oranında da akut pankreatit gelişebilmektedir [73].

Bir sıra cerrahi operasyonlar, özellikle pankreas etrafında yapılan operasyonlardan (splenektomi, gastrektomi, safra yolu cerrahisi) sonra akut pankreatit geliştiği gösterilmiştir ve nadir olmasına karşılık mortalite oranı %17 olarak yüksektir. Çünkü cerrahi operasyon sonucu hastaların karın ağrısı kullanılmış ilaçlar yüzünden daha siliktir ve genellikle de operasyona sekonder geliştiği düşünülerek akut pankreatit tanısı koymak gecikir [74].

Cerrahi müdahaleler sonucu oluşan akut pankreatit patogenezinde operasyon sırasında pankreasa direkt olan travma sonucu pankreas kanalının hasar görmesi, pankreas kan dolaşımının bozulması ve hipotansiyon oluşumu rol oynamaktadır. Splenektomi sırasında ise pankreas kuyruğu hasar gördüğünden akut pankreatit gelişebilmektedir [75]. Bazen ise akut dönemde değil, travma iyileştikten sonra ortaya çıkabilir. Buna neden pankreatik kanalda fibrosis oluşumu ve obstrüktif pankreatit gelişmesidir [72].

2.4.4.8. Otoimmün

Otoimmün pankreatitte patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Serum İg G ve globülin düzeyinde artışla karakterizedir, lenfoplazmositik infiltrasyon görülür ve steroid tedavisine iyi yanıt verir. Anti nükleer antikor (ANA) ve İg G4 artışı karakteristik bulgusudur ve primer sklerozan kolanjit (PSK), primer biliyer siröz (PBS), Riedel tiroiditi, Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterir.

Genellikle kronik pankreatit olarak karşımıza çıksada, bazı nadir durumlarda akut pankreatite de neden olabilir. Virusng kanalının etkilenmesi ile diyabet ve ekzokrin pankreatik yetmezlik oluşur, sonuç olarak kronik pankreatit kliniği ortaya çıkar.

Karakteristik olarak BT ve magnit rezonans kolangio pankreatografi (MRCP) görüntülemeye pankreasta kalsifikasyon, diffüz genişleme, wirsungda daralma ve peripankreatik lenf bezlerinde büyüme görülür. Patolojik olarak ise mikroskopide lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu, fibrozis ve granülositik epitelyal lezyon görülmesi otoimmün pankreatit lehine olarak yorumlanır [76].

2.4.4.9. Genetik

Çocuk ve genç yaşlarda ortaya çıkan, etiyojisi belirlenemeyen ve kronik pankreatit bulguları olanlarda her zaman genetik nedenler düşünölmelidir

Pankreatit etiyojisinde yer alan genetik mutasyonlar;

- CTFR gen mutasyonu – kistik fibrozisde (KF) görülür, otozomal resesiv geçişlidir
- PRES1 gen mutasyonu – otozomal dominant geçiş gösterir, katyonik tripsinojeni kodlar
- SPINK1 gen mutasyonu - serine proteaz inhibitör kazal type 1
- CTRC gen mutasyonu – kimotripsin C [77-78].

2.4.4.10. Diğer Nedenler

Yaygın olmayan diğer nedenler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir;

Tablo 2.2: Akut Pankreatit Etiyolojisinde Nadir Nedenler

Anatomik ve fizyolojik anomaliler	Pankreas divisium, biliyer kistler, büyük ampüler divertiküller
Vasküler	Vaskülitler (SLE, PAN), iskemi, şok, hipotansiyon, ateroembolizm, hiperkoagulabilite
Diğer nedenler	Gebelik, akrep ısırması, Reye's sendromu, fulminant hepatik yetersizlik, anoreksia nervosa, bulimia, mesleki olarak bazı kimyasal maddelere maruziyet, gıda alerjisi

2.4.5. Tanı

Akut Pankreatit tanısında 2012 Revize Atlanta Kriterleri günümüze kadar kullanılmaktadır.

1. Akut pankreatit için tipik karın ağrısı (ani başlangıçlı, devamlı, şiddetli, epigastriumdan başlayıp sırta yayılan)
2. Serum amilaz ve lipaz artışı (en az üst sınırın 3 katı)
3. Akut pankreatit için karakteristik görüntüleme bulgusu (BT, MRCP, transabdominal ultrasonografi (USG))

3 kriterden ikisinin pozitif olması durumunda akut pankreatit tanısı konulabilir [40].

2.4.6. Klinik

2.4.6.1. Semptom ve Bulgular

Ani gelişen abdominal ağrı akut pankreatitin ana semptomudur. Ağrı sürekli, şiddetli ve rahatsız edicidir, supin pozisyonda ve yürümeyle şiddetlenir, oturmakla ve dik durmakla azalır. Tipik özelliği kuşak tarzında sırta doğru yayılmasıdır, ancak sağ ve sol tarafa doğru da yayılabilir. Çoğunlukla ağır bir yemek veya alkol alımını takiben başlar, günlerce sürebilir [79].

İkinci en sık görülen semptom bulantı ve kusmadır. Peripankreatik inflamasyonun mide arka duvarına doğru uzanması ve paralitik ileusa sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ateş, halsizlik, oral alımda azalma gibi non-spesifik semptomlar ortaya çıkabilir.

Fizik muayenede abdomen üst kısımlarında hassasiyet, rijidite ve rebound görülebilir. Atağın

şiddetinden bağımlı olarak batın distandü olabilir, barsak sesleri eşlik eden ileusa bağılı olarak azalmıştır. Şiddetli vakalarda 39 dereceyi bulan ateş, taşikardi, taşipne, hipotansiyon (şok) olabilir. Akut pankreatit atağı obstruktif nedenlere bağılı olarak ortaya çıktığında vücut ve skleralarda ikter görülebilir. Psödokist gelişiminde ve enflame pankreasta bazen üst abdominal bölgede kitle palpe edilebilir [80].

Nadir görülen hemorajik pankreatit olgularında retroperitoneal ve nekroz varlığını gösteren Grey-Turner belirtisi (lomber boşlukarda morluk), Cullen belirtisi (periumbilikal morluk) ve Fox belirtisi (umbilikal ligamentte ekimoz) izlenebilmektedir [81].

2.4.6.2. Laboratuvar Bulguları

Amilaz: vakaların yaklaşık %90'da ilk 24 saat içerisinde, genellikle semptomlar başladıktan 6-12 saat sonra normalin 3 katından fazla olacak şekilde yükselir. Yarılanma ömrü 10 saattir, 3-5 gün sonunda normale inmeye başlar. Sensivitesi %91-100 ve spesifitesi %71-98'dir [82]. Amilaz yüksekliği ile akut pankreatit şiddeti arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Hipertrigliseridemi ve alkole bağılı pankreatitlerde amilaz düzeyinde beklenen artış görülmeyebilir [83].

Lipaz: amilaza göre yüksekliği akut pankreatit tanısında daha değerlidir. Çünkü lipazın vücuttaki esas kaynağı pankreastır. Daha erken dönemde yükselmeye başlaması ve uzun süre yüksek kalması nedeniyle özellikle hastaneye geç başvuran hastalarda tanısız değere sahiptir [83]. Semptomlar başladıktan 4-8 saat sonra yükselmeye başlar, 8-14. günde ise normale iner. Alkole bağılı akut pankreatit tanısında amilaza göre daha değerlidir. Prognozda herhangi bir rolü bulunmamaktadır [82].

Hematokrit: erken dönemde %44'ün üzerine çıkması hemakonsantrasyonu düşündürür ve nekrotizan pankreatit gelişimi için bir risk faktörüdür [84].

C-Reaktif Protein (CRP): ilk 48 saatte artmış CRP düzeyi (>150 mg/L) şiddetli hastalığı düşündürür ve özgüllük %76 iken duyarlılık %80 oranındadır [85]. Kötü prognostik faktördür ve akut pankreatit için spesifik belirteç değildir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Serum aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerinin yüksek olması genellikle biliyer etiyolojiyi düşündürür. Serum alkalin fosfataz, gama glutamil transferaz ve bilirubin seviyeleri ön planda biliyer olmak üzere diğer tüm pankreatitlerde de görülebilir [86].

Tripsinojen-2 ve Tripsinojen Aktivasyon Peptidi: erken dönemde akut pankreatit

şiddetini göstermede faydalı oldukları düşünülmektedir, ancak yaygın kullanımda değiller ve tanıdaki yerleri için ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır [87,88].

Diğer Parametreler: Glükoz akut pankreatitte geçici yükselir ve glukozüriye neden olabilir. Kalsiyum düzeyinde düşüş olması sabunlaşmayı gösterir ve hastalık şiddeti ile koreledir. 7mg/dl'nin altında olması kötü prognozla ilişkilidir. Kan üre nitrojeni artmış olabilir ve koagülasyon testlerinde anormallikler görülebilir. Kreatinin artışı (>1.8 mg/dl) pankreatik nekroz gelişimi ile ilişkilidir [89].

2.4.6.3. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri hem akut pankreatit tanısı koymada yardımcı olmakta, hem de etiyoloji hakkında fikir vermektedir.

Batın Grafisi: grafilerin tanıda yerinin kısıtlı olmasına karşılık, bazı durumlarda safra kesesi taşları görülebilir. Yine ağır vakalarda sentinel loop (sol üst kadranda hava ile dolu ince bağırsak segmenti) ve 'kolon cut-off işareti' (pankreatik inflamasyon olan bölgede aniden kesilen gazla dolu transvers kolon segmenti) [90].

Akciğer Grafisi: akciğer alt lobda lineer atelektazi görülebilir. Plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon ve hemidiyaframın yükselmesi diğer grafi bulguları arasında yer alır [91]. Çok nadir de olsa efüzyon >2cm olduğunda pankreatoplevral fistül olabileceği akla gelmelidir [92].

Transabdominal USG: Akut pankreatit tanısında bağırsak gazlarının maskeleyesi nedeniyle genellikle yeterli olmamakla birlikte, safra kesesi taşlarını göstermede yararlı olabilir [93]. Safra kesesi taşlarında %95, koledok taşlarında %50 duyarlılığa sahiptir. Noninvazif ve ucuz bir yöntem olduğundan ilk yapılacak görüntüleme yöntemidir, gebelerde kullanımı güvenlidir [90].

BT: tanıda ve batın içi komplikasyonları göstermede en önemli görüntüleme yöntemidir, ancak erken dönemde yapılması önerilmez [94]. USG'ye göre daha hassastır, ancak ilk 48 saatte akut pankreatit bulgularını kesin olarak göstermemekle birlikte, kontrast maruziyetinin olması ve özellikle küçük ölçülü safra taşlarını göstermede yetersiz olması dezavantajdır. Hafif vakalarda tamamen normal olabilir, daha çok şiddetli vakalarda ve komplikasyonların gösterilmesinde faydalı olduğundan prognoz için en önemli görüntüleme yöntemi sayılmaktadır [95,96]. Pankreasta genişleme, kenarlarında irregüler görünüm, intraabdominal veya retroperitoneal sıvı koleksiyonları akut pankreatitin BT bulguları arasında yer almaktadır [97].

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Akut pankreatit tanısında BT'ye alternatif olabilecek, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Erken dönemde pankreas parankimini ve pankreatitin komplikasyonlarını göstermede duyarlılığı BT'den daha yüksektir. Radyasyon ve nefrotoksisite riski daha düşüktür [98]. Çekim süresinin uzun sürmesi ve pahalı olması dezavantajlarıdır [99]. İyotlu kontrast maddelere karşı alerjisi olanlarda ve böbrek yetmezliğinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir [100].

MRCP: Koledokolitiazisi % 90 sensitivite, %95 spesifite ile gösterir [101]. Güvenilir, noninvaziv ve hızlı bir yöntemdir. En önemli dezavantajı duktal görünürlüğün zayıf olması önemli dezavantajıdır [102].

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): İdiopatik pankreatitli hastalarda, mikrolitiazis gibi okkült biliyer hastalığı olanlarda ve 40 yaş üstü hastalarda maligniteyi dışlamak için endikedir [103]. Pankreatitin geç döneminde parankimi değerlendirmede, kitle ve koleksiyon differensasyonunda ve ince iğne aspirasyonu gibi girşimsel işlemlerde kullanılır [104].

ERCP: İlk atak akut pankreatitte beraberinde kolanjit veya sarılık yoksa endike değildir. Kolanjit ve ağır biliyer pankreatit vakalarında biliyerr sfinkterotomi ve taş ekstraksiyonu yapılması amacıyla uygulanır [105]. USG ve BT ile saptanamayan çok küçük taşların gösterilmesinde etkin bir yöntemdir [106]. ERCP uygulanan hastaların %1-10'da komplikasyon olarak akut pankreatit gelişmektedir [107].

2.4.6.4. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Akut pankreatit şiddetini belirlemede ve prognozunu göstermede bir sıra kriter ve skorlar kullanılmaktadır.

Ranson Kriterleri; Ranson ve arkadaşları tarafından 1974'de oluşturulmuş bu kriter ilk başvuruda 5, 48. saatte 11 parametreden oluşur. Parametreler ne kadar çok pozitif olursa mortalite o kadar yüksektir [108]). İlk olarak alkolik pankreatitli hastalar için geliştirilmiş, sonrasında tüm hastaları kapsayacak şekilde modifiye edilmiştir. Değerlendirme için 48 saat beklenmesi en önemli dezavantajıdır.

Tablo 2.3: Akut Pankreatit Şiddetini Değerlendirmede Ranson Kriterleri

Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlası %60-80 sensiviteyle pankreatik nekroz ile komplike şiddetli hastalığı gösterir

- 55 üzeri yaş
- Beyaz küre sayısı >16.000/mcl
- Kan glükozu >200 mg/dl
- Serum laktat dehidrogenaz >350ünite/l
- Aspartat aminotransferaz >250ünite/l

Aşağıdakilerin ilk 48 saat içinde gelişmesi prognozun kötüleştiğine işaret eder

- %10 dan fazla hematocrit değerinin düşüşü
- Kan üre nitrojeninde 5mg/dl'den fazla artış (>1.8 mmol/l)
- Arteriyel PO₂ < 60 mmHg (<7.8 kPa)
- Serum Kalsiyum <8mg/dl (>0,2 mmol/l)
- 4mEq/L'den fazla baz açığı

Ölüm oranları, mevcut kriterlerin sayısı ile ilişkilidir

KRİTER SAYISI

MORTALİTE ORANI

0-2	1%
3-4	16%
5-6	40%
7-8	100%

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru (APACHE II): İlk kez 1981'de Knaus ve arkadaşları tarafından düzenlenmiş, sonrasında parametreler kısmen azaltılarak 1985'de APACHE II olarak modifiye edilmiştir [109]. Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki şiddetli vakalarda ilk kez 1989'da kullanılmaya başlanmıştır [110]. Akut pankreatit hastalarında APACHE II skoru ≥ 8 olduğunda mortalite %11-18 iken, skor <4 olduğunda mortalite %4'ten azdır [111].

BISAP (Bedside Index of Severity In Acute Pancreatitis): Başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde uygulanır ve beş parametreden oluşur; yaş > 60, mental durumda bozulma, plevral efüzyon, BUN > 25 mg/dl. Kolay uygulanabilir olması ve APACHE II skorlamasına eşit doğruluk oranına sahip olması en önemli özelliğidir. Skor 0 ise mortalite < %1, skor 5 ise %22 olarak görülmektedir [112,113].

Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu: En önemli avantajı her gün ve her an hasta başında uygulanabilir olmasıdır [114]. Bir çalışmada akut pankreatitin başlangıcından beri sistemik inflamatuvar cevap devam ediyorsa, mortalite %25, başlangıçta var sonra yoksa %8, başlangıçtan beri yoksa %0 olarak belirlenmiştir [115].

IMRIE'S Skoru (modifiye Glasgow skorlaması): Biliyer ve alkole bağlı pankreatitte hastalık şiddetini değerlendirmede Ranson kriterlerinden daha kesin sonuçlar verdiği için önerilen bir skorlamadır [116].

HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score): AP düşünülen hastalarda ilk 30 dakikada 3 parametreye (rebound, hematokrit ve kreatinin) göre hesaplanır, her 3 parametre de normale hafif akut pankreatit olarak değerlendirilir [117].

Organ Yetmezliği Bazlı Skor: özellikle erken dönemde organ yetmezliği açısından risk faktörlerini belirlemek önemlidir, çünkü hastalık şiddetini gösteren bir belirteçdir. Bu skor organ yetmezliğini tahmin etmek için geliştirilmiştir [118]. Pankreatit şiddetinin belirlenmesinde en önemli parametre 48 saatten daha fazla süren kalıcı organ yetmezliğidir [119]. Bu yüzden, akut pankreatitli tüm hastalar yatışının ilk 7 gününde, hem laboratuvar sonuçları, hem de günlük klinik takipleri ile organ yetmezliği açısından değerlendirilmelidirler [120].

BT Şiddet İndeksi (Balthazar Skoru): bu skorlama 1900'de Balthazar ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. En yüksek skor 10'dur, ≥ 6 ise şiddetli hastalık var demektir [121]. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, 268 hasta BT şiddet indeksi ile değerlendirilmiş, indeksi < 5 olanlarda indeksi > 5 olanlara göre ölüm riski 8, hastanede yatış 17 kat, nekroz gelişme ihtimali ise 10 kat daha az görülmüştür [122].

Tablo 2.4: Balthazar skoru (CT severity index [CTSI])

Kontrastsız BT		
Grade	Bulgular	Skor
A	Normal pankreas - normal boyut, keskin sınırlı, düz kontur, homojen kontrast tutulumu, retroperitoneal peripankreatik yağ kontrast tutmuyor	0
B	Pankreasın fokal veya diffüz büyümesi, konturlar düzensiz olabilir, heterojen kontrast tutulumu olabilir fakat peripankreatik inflamasyon üzerinde tutulum yok	1
C	Pankreas içi anormallikler ile peripankreatik inflamasyon	2
D	İntrapankreatik veya ekstrapankreatik sıvı koleksiyonları	3
E	Pankreas veya retroperitoneumda 2 veya daha fazla gaz koleksiyonları	4
Kontrastlı BT - Nekroz oranı (%)		Skor
0		0
<33		2
33-50		4
>50		6

Amerikan Gastroenteroloji Derneği, akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için bir klavuz hazırlamıştır [123].

- Hastalık şiddetinin tanımında APACHE II kullanılabilir.
- Şiddetli akut pankreatiti olanlar veya komorbid hastalığı olanlar, yoğun bakım

ünitesine yatırılmalıdır.

- APACHE II ≥ 8 olan veya ilk 72 saat içinde organ yetmezliği olan hastalarda pankreatik nekrozu değerlendirmek için kontrastlı BT çekilmelidir.

2.4.6.5. Akut Pankreatit Klasifikasyonu

Akut pankreatit sınıflamasında ilk kez 1992 yılında Atlanta sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır [124].

Atlanta sınıflamasına göre akut pankreatit iki gruba ayrılmaktadır;

1. **İnterstisyel Ödematöz Akut Pankreatit** - pankreas parankimi ve komşu dokuların inflamasyonu ile karakterizedir, doku nekrozu yoktur
2. **Nekrotizan Pankreatit** – pankreas ve komşu dokuların nekrozu ile karakterizedir

Hastalık şiddetine göre ise akut pankreatit 3 gruba ayrılmaktadır; hafif, orta ve şiddetli.

- **Hafif:** komplikasyonlar ve organ yetmezliğinin olmadığı karakterize hafif form
- **Orta:** sadece lokal komplikasyonların olduğu, organ yetmezliğinin olmadığı veya geçici organ yetmezliği (<48 saat) olan form
- **Şiddetli:** sistemik komplikasyonların olduğu, bir veya daha fazla kalıcı organ yetmezliği (>48 saat) olan form [33].

2.4.7. Komplikasyonları

Akut pankreatit komplikasyonları lokal ve sistemik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

2.4.7.1. Lokal Komplikasyonlar

Bu grupta peripankreatik sıvı, pankreatik psödokist, pankreatik nekroz ve abse yer almaktadır.

Peripankreatik Sıvı Koleksiyonları, genellikle erken dönemde, ilk 4 haftalık süreç zarfında gelişir. Herhangi bir duvara sahip olmaz, sterildir, asemptomatiktir, çok nadiren

enfekte olur ve çoğu hastada drenaja gerek duyulmadan kendiliğinden rezorbe olur. Sadece %6.8 hastada psödokiste doğru ilerler [125].

Psödokist, lokal komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılanıdır, tanıdan sonraki 4-6. haftada gelişir. Sınırları belirli bir duvara sahiptir ve solid komponenti yoktur. Bazı durumlarda (enfekte psödokist, hemoraji) içerisinde yoğun kolleksiyon görülebilir.

Akut pankreatit ile takip edilen hastada tedaviye rağmen geçmeyen karın ağrısı, ateş, bulantı, halsizlik varsa ve serum amilaz düzeyi beklenenden daha fazla süre yüksek seyrediyorsa psödokist geliştiği mutlaka akla gelmelidir [127, 128].

Hastaların 1/3'de pankreas başında, 2/3'de ise gövde ve kuyrukta oluşur. Tanıda USG ve BT kullanılır. %40 hastada kist kendiliğinden geriler. Eğer kist gerilemezse, çapı >5cm geçerse ve hastada semptomlara neden olursa endoskopi veya cerrahi tedavi gerektirmektedir. Daha fazla tercih edilen tedavi yöntemleri arasında kistogastrostomi, kistoduodenostomi ve kistojejunostomi gibi drenaj yöntemleri yer alır [129, 130].

Pankreatik Nekroz, akut nekrotizan pankreatit sonrası gelişir. İlk dört hafta içinde gelişen ve pankreas parankimi ile peripankreatik dokuyu da içine alan, hem sıvı, hem de nekrotik materyaller bulunan kolleksiyonlar akut nekrotik kolleksiyon olarak adlandırılır. 4. haftadan sonra oluşan ve sınırları net duvara sahip nekrotik lezyonlar ise walled-off necrosis (WON) olarak adlandırılır. İkisi arasındaki temel fark WON'un duvarlı yapıya sahip olmasıdır. Her ikisi başlangıçta steril olmasına rağmen, ilerleyen dönemlerde 1/3'ü enfekte olabilir. Enfeksiyon riski ile nekrozun derecesi arasında korelasyon bulunmamaktadır. Enfekte olmuş pankreatik nekroz genelde ağır seyreder ve antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi bir tedavi gerektirmektedir [131, 132].

Pankreatik Abse, aynı zamanda enfekte olmuş psödokist olarak da tanımlanır. Yüksek ateş, lökositoz ve lokalize hassasiyet ile karakterizedir. Sıklıkla 6 haftadan sonra oluşan epigastrik kitle ile kendini gösterir. Radyolojik inceleme tanı konulur ve tedavisi drenaj veya cerrahi girişimdir. İnfekte nekrozun tersine mortalite oranları drenaj sonrasında düşüktür [133].

Akut pankreatitin lokal komplikasyonlarından seyrek de olsa peripankreatik vasküler komplikasyonlar da karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan splanknik ven trombozu hastaların % 1-24'ünde yapılan görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen bulunmaktadır [134]. Akut pankreatit tedavisi ile gerilemesi beklenir, ancak pıhtı portal ven veya superior mezenterik vene doğru uzanırsa, hepatik dekompanseasyon ve barsak perfüzyonunun bozulmasına neden olacağından antikoagülasyon tedavi başlanması önerilmektedir [135].

2.4.7.2. Sistemik Komplikasyonlar

Sıvı – elektrolit bozukluğu, en sık görülen sistemik komplikasyondur. Mortalitenin yaklaşık olarak %80'i sıvı elektrolit dengesindeki bozukluklara bağlı olarak meydana gelir [136]. Pankreatik yatağa sıvı kaçağına sekonder intravasküler volüm deplesyonu sonucu sıvı elektrolit kaybı gelişir. Hipokalsemi ve hipomagnezemi ortaya çıkar. Mikrovasküler geçirgenliğin artışı ile intravasküler kalsiyum ve albüminin ekstraselüler alana sekestrasyonu artar [137].

Solunum yetmezliği, akut pankreatite bağlı ölümlerin 1/3'den sorumludur [138]. Akciğerlerde erken dönemde pulmoner konjesyon ve atelektaziler görülebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyle birlikte akciğer bulguları da geriler. Ancak şiddetli pankreatit olgularında plevral efüzyon, ARDS ve progresif pulmoner yetmezlik gelişebilir [139].

ARDS ciddi bir komplikasyondur, genellikle kan basıncı idrar çıkışını sabit tutabilmek için aşırı miktarlarda sıvı ve kolloid alan hastalarda pankreatit gelişiminden sonraki 3-7 gün içinde oluşur. Çoğu ARDS gelişen hasta entübasyon, mekanik ventilasyon ve oksijen desteğine ihtiyaç duyar [140, 141].

Ağır vakalarda düşük periferik vasküler direnç ve hipovolemiye sekonder hipotansiyon, taşikardi, düşük kalp debisi görülebilir, perikardiyal efüzyon ve aritmiler saptanabilir. Yine hipovolemiye ve hipksemiye sekonder ABY gelişebilir. Gastrointestinal sistem komplikasyonları, kolesistit, kolanjit, ileus olarak karşımıza çıkar [142].

2.4.8. Ayırıcı Tanı

Akut pankreatitin perfore duodenal ülser, akut kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, akut apandisit, akut mezenter iskemi, yaygın peritonit, miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, renal kolik ile ayırımı mutlaka yapılmalıdır. Serum amilaz ve lipaz yüksekliği akut pankreatit dışında kronik pankreatit, böbrek yetmezliği, akut kolesistit, barsak enfarktı, pankreas tümörleri, diyabetik ketoasidoz, ERCP sonrası da yükselebilir. Bu yüzden anamnez, fizik müayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları bütün olarak değerlendirilmelidir [143].

2.4.9. Tedavi

Akut pankreatit hafif seyrede bileceği gibi çok şiddetli klinik gidişler de olabilir. Bu yüzden tanı aldıktan sonra hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım gösterilmelidir. Spesifik tedavisi bulunmamaktadır. Tanı alan hastalara ilk yaklaşım sıvı

resüsitasyonu, ağrı kontrolü ve beslenme desteği ile destekleyici bakımdan oluşur.

Sıvı replasmanı — kardiyovasküler, renal veya engel oluşturacak başka bir komorbid faktör olmadığı sürece, tüm hastalara saatte 5 ila 10 mL/kg izotonik kristalloid solüsyon (örn., normal salin veya laktatlı Ringer solüsyonu) ile agresif hidrasyon sağlanır. Hiperkalsemiye bağlı akut pankreatitli hastalarda, kalsiyum içerdiğinden dolayı laktatlı Ringer kontrendikedir. Bu hastalarda volüm resüsitasyonu için normal salin kullanılmalıdır [144, 145].

Sıvı resüsitasyonunun hızı, hastanın klinik durumuna, hematokrit ve kan üre nitrojen değerlerine göre ayarlanır [146]. Yeterli sıvı replasmanının yapıldığını değerlendirmek için, hedef kalp hızı <120 atım/dakika, ortalama arter basıncının 65 ila 85 mmHg arasında olması, idrar çıkışında (>0,5 ila 1 cc/kg/saat) ve hematokritte azalma gibi kriterler kullanılabilir. [147,148]. Hem başvuru sırasındaki, hem de hastaneye yatışın ilk 24 saati sırasındaki kan üre nitrojen değerindeki değişiklik mortaliteyi öngördüğünden, izlenmesi özellikle önemli olabilir [149].

Yetersiz hidrasyon hipotansiyona ve akut tübüler nekroza yol açabilir, ayrıca 24 saatteki kalıcı hemokonsantrasyon nekrotizan pankreatit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [150]. Laktatlı Ringer solüsyonu ile sıvı resüsitasyonunun, normal salin ile karşılaştırıldığında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu insidansını azaltabileceğine dair çelişkili kanıtlar vardır. Sınırlı kanıt, akut pankreatitli hastalarda laktatlı Ringer solüsyonunun kullanımının hastanede kalış ve yoğun bakım ünitesine yatışları azaltabileceğini düşündürmektedir, ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [151, 152, 153].

Ağrı kontrolü — Karın ağrısı, akut pankreatitli hastalarda yaygın semptomdur ve analjeziklerle tedavi edilmelidir. Opioidler, akut pankreatitli hastalarda ağrı kontrolünü sağlamada güvenli ve etkilidirler [154]. Akut pankreatitte ağrının giderilmesi için fentanil (intravenöz) kullanılabilir. Fentanil, özellikle böbrek yetmezliği olanlarda daha iyi güvenlik profili nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Meperidin morfine kıyasla daha fazla tercih edilir, çünkü çalışmalar morfinin Oddi sfinkterinde spazma neden olduğunu göstermiştir [155].

İzlem — hastalar özellikle ilk 24 ila 48 saat içinde yakından izlenmelidir. Organ yetmezliği olan hastalar, ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar için daha yakın izleme ihtiyaç duyarlar. Oksijen saturasyonu da dahil olmak üzere tüm hayati belirtiler izlenmeli ve arteriyel oksijen saturasyonunu yüzde 95'in üzerinde tutmak için ek oksijen desteği

uygulanmalıdır. Oksijen satürasyonu yüzde 90'ın altındaysa veya klinik durum gerektiriyorsa kan gazı analizi yapılmalıdır. Kalıcı veya ilerleyici hipoksisi olan hastalar, solunum desteği için yoğun bakım ünitesine transfer edilmelidir. İdrar çıkışı saatlik olarak ölçülmeli ve idrar çıkışını (>0.5 ila 1 cc/kg/saat) korumak için sıvılar titre edilmelidir [147]. Elektrolitler ilk 48-72 saatte ve özellikle agresif sıvı resüsitasyonu devam ederken sık sık izlenmelidir. İyonize kalsiyum düşükse veya nöromusküler irritabilite belirtileri varsa (Chvostek veya Trousseau belirtisi) hipokalsemi düzeltilmelidir.

Şiddetli pankreatitli hastalarda serum glukoz düzeyleri saatlik olarak izlenmeli ve hiperglisemi (kan şekeri 180-200 mg/dL'den yüksek) ikincil pankreas enfeksiyonu riskini artırabileceğinden tedavi edilmelidir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, mesane basınçlarının seri ölçümleri ile potansiyel abdominal kompartman sendromu açısından izlenmelidir [156].

Beslenme — hafif vakalarda, iyileşme hızla gerçekleştiğinden hastaların en geç bir hafta içinde oral alıma başlayabilir, bu hastalar genelde tek başına intravenöz hidrasyon ile tedavi edilir. Orta derecede şiddetli hastalarda, eğer beş ila yedi gün içinde oral alıma devam etme olasılığı düşükse, nütrisyon desteği gerekmektedir. Nasojejunal tüple besleme (temel veya yarı elemental formül kullanarak) total parenteral nütrisyonla tercih edilen yöntemdir. Bulantı, kusma, ileus yokluğunda ağrı azalıyor ve inflamatuvar belirteçler düzeliyorsa erken (24 saat içinde) oral beslenmeye başlanabilir. Hastalar tolere ediyorsa sonraki günlerde berrak bir sıvı diyetten katı gıdaya geçiş yapabilirler.

Bazı hastalar, yemek sonrası ağrı, gastroduodenal inflamasyona bağlı bulantı veya kusma gibi semptomları arttığından oral beslenmeyi tolere edemezler. Bu hastalarda, eğer beşinci güne kadar oral diyet tolere edilmezse enteral beslenme gerekebilir [147, 157, 158].

Oral beslenmeyi tolere edemeyen orta şiddetli ve şiddetli akut pankreatitli hastalarda parenteral beslenme yerine enteral beslenme önerilir. Enteral tüple beslenmeyi gerektiren ciddi nekrotizan pankreatitli hastalarda nazogastrik veya nazoenteral yol kullanılabilir. Nazogastrik ile nazojejunal beslenmeyi karşılaştıran iki kontrollü çalışmada, iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [159-162].

Parenteral beslenme, yalnızca enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda başlatılmalıdır [163].

Antibiyotikler - Akut pankreatitli hastalarda, hastalığın şiddeti (interstisyel veya nekrotizan) ne olursa olsun profilaktik antibiyotik önerilmemektedir [164]. Hastaların

%20'de ekstrapankreatik enfeksiyon (örneğin, kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları) gelişir ve bu enfeksiyonlar mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur [165, 166]. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde enfeksiyon kaynağı belirlenene kadar antibiyotik başlanmalıdır. Ancak kültürler negatifse ve enfeksiyon kaynağı tanımlanmıyorsa antibiyotikler kesilmelidir.

Antifungaller – Profilaktik antifungal tedavinin (örn. flukonazol) profilaktik veya terapötik antibiyotiklerle birlikte uygulanması önerilmez [164]. Mantar enfeksiyonları, nekrotizan pankreatitin yaklaşık yüzde 9'unda görülür. Bununla birlikte, daha yüksek mortalite ile ilişkisi net değildir [167].

Heparin - akut pankreatit sırasında endotel hasarının oluşması trombotik olayların başlamasını tetikler. Düşük molekül ağırlıklı heparin TNF- α , IL6'yı, endotelin-1 ve mikrotromboz oluşumunun azaltarak mikrosirkülasyonu iyileştirir. Tedavide, heparinin koruyucu etkisi üzerine bazı çalışmalar vardır [176].

Etiyolojik nedene göre akut pankreatit tedavisi:

ABP'li hastaları eğer cerrahiye uygun olurlarsa KS için değerlendirilmelidirler. KS tekrarlayan biliyer olaylara bağlı yatış riskini belirgin olarak azaltmaktadır. **Alkole** bağlı akut pankreatitte alkol mutlaka bırakılmalıdır. Benzodiyazepinler, tiamin, folik asit ve multivitaminler kullanılabilir [168].

Otoimmün pankreatit tanılı olgularda steroidler ilk basamak tedaviyi oluşturur. Bazı hastalarda idame tedavide immünomodülatörler ve rituksimab gerekebilir [169].

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatide morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan, spesifik tedavisi özellikle önem arz etmektedir. Serum trigliseridlerin artışı ile hastalık şiddeti artmaktadır [170]. Serum TG>1000 mg/dl olması plazmaferez için endikasyon oluşturmaktadır. Ancak plazmaferez olmadan da konservatif tedavi ile güvenli şekilde tedavi edilebilir [171]. **İnsülin**, lipoprotein lipaz aktivitesini artırır ve serum trigliserid düzeylerini düşürür. Şiddetli hipertrigliseridemi vakalarında intravenöz olarak kullanılması subkütan formundan daha etkilidir ve titrasyonu daha kolaydır. Trigliserid < 500 mg/dl'nin altına indiğinde tedavi sonlandırılır [173, 174].

İdiyopatik pankreatitin %75'inden fazlasında altta yatan bir mikrolitiyazis olduğu gösterilmiştir. Buyüzden laparoskopik kolesistektomi bu hastalarda yarar sağlayabilir [172].

Statin kullananlarda akut pankreatit görülme oranının daha az olduğu bilinmektedir. Post-

ERCP pankreatitin önlenmesinde indometazinin rolü tartışılmazdır, ancak uygulama zamanlaması ve hasta seçimi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [175].

2.4.10. Kolesistektomi

İlk kez safra kesesi taşı ameliyatı Carl Langenbuch tarafından 1882 yılında yapılmıştır [176]. Kesin veri olmamakla birlikte Türkiyede yılda 40.000-60.000 arası KS yapıldığı tahmin edilmektedir [177]. Her ne kadar laparoskopik KS açık ameliyatın yerini almışsa da %10-30 hastada halen açık ameliyat yapılmaktadır [178].

Laparoskopik KS'nin en yaygın endikasyonlarından biri ABP'tir [179]. KS sonrası tekrarlayan pankreatit atağı riski %1-2 iken, ilk pankreatit atağı sonrası KS yapılmayan hastaların üçte ikisinden fazlasında ilk üç ay içinde tekrarlayan pankreatit atağı görüldüğü bildirilmiştir [180]. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ilk akut pankreatit atağı sonrası hastaların sadece %42,5 – 52,1' ine ilk yatışta KS uygulandığı bildirilmiştir [181].

ABP'te erken KS'de iki farklı yaklaşım mevcuttur. İlk yaklaşım klinik iyileşme ve laboratuvar bulgularının normale dönmesinin beklenilmeden yatıştan itibaren ilk 48 saat içinde KS yapılmasıdır. Diğer yaklaşım ise klinik iyileşme ve laboratuvar bulgularının normale dönmesinin ardından KS yapılmasıdır. Bazı çalışmalarda ilk yaklaşım önerilse de, daha güvenli olması nedeniyle klinik ve laboratuvar iyileşme sonrası KS yapılması daha çok tercih edilmektedir [182].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 22.02.2022 tarih ve 53290 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle ek bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun yürütülmüştür.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu retrospektif araştırma çalışmasına, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Akut Pankreatit tanısı ile yatan ve takipli olan hastalar dahil edildi.

Hasta dosyaları Gastroenteroloji Kliniği ve Nucleus Bilgi İşlem Sistemi üzerinden taranarak hasta yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, ilk akut pankreatit atağı tanı tarihi, hastalığın şiddeti, sigara ve alkol kullanımı, komorbid hastalık, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçları, hastane yatış süresi, surveyi, KS ve ERCP öyküsü, tekrarlayan atak sayısı ve ataklar arası geçen süre kayıt altına alındı.

Çalışmaya 18 yaş üstü olup akut pankreatit tanısıyla hastanemizde takip edilen, biliyer ve idiyopatik etiyolojili toplam 500 hasta dahil edildi. Alkol, hipertrigliseridemi, ERCP sonrası, hiperkalsemi gibi etiyolojik nedenlere bağlı olarak akut pankreatit geçiren ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaları biliyer ve idiyopatik olarak sınıflandırırken bazı parametreleri göz önünde bulundurduk. Çekilen görüntülemelerde (batın USG, BT, MR-MRCP, EUS) safra kesesi veya safra yollarında taşı olanları biliyer grupta değerlendirdik. İdiyopatik etiyolojiyi tanımlarken akut pankreatite neden olabilecek tüm nedenleri ekarte ettik (lipid profili normal, kalsiyum seviyesi normal, akut pankreatit yapacak düzeyde alkol kullanımı olmayan, ERCP işlemi geçirmeyen ve görüntülemelerde safra kesesi veya yollarında taşı olmayan hastaları ele aldık).

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizlerin tümü R yazılımı (versiyon 4.1.2) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler normal dağılmadığından ortanca (25.-75. çeyrek) olarak belirtildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile sunuldu. Sürekli veriler Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik veriler için gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların genel özellikleri Tablo 4-1’de verilmiştir. Hastaların %47’si erkek, %53’ü kadındı. Yaş ortanca değeri 58 (46-70), boy 165 cm (160-171 cm), kilo 75 kg (66-85 kg), vücut kitle indeksi (VKİ) 27.1 kg/m² (24.2-31 kg/m²) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %19’u sigara, %7’i alkol kullanıcısıydı, %18 hastada Diabetes Melitus (DM) görüldü. Akut pankreatit etiyolojisi %60 hastada biliyer, %40 hastada idiyopatik idi. Balthazar sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde %7.8 hasta evre A, %18 hasta evre B, %42 hasta evre C, %14 hasta evre D ve %18 hasta evre E sınıfındaydı.

Tablo 4.1: Tüm Hastaların Genel Özellikleri

Sayı	500
Yaş	58
Cinsiyet	
Kadın	267 (%53)
Erkek	233 (%47)
Boy, cm, median (range)	165 (160-171)
Kilo, kg, median (range)	75 (46-70)
VKİ, kg/m²	27.1 (24.0-30)
Sigara	97 (%19)
Alkol	35 (%17)
DM	88 (%18)
Etiyoloji	
Biliyer	300 (%60)
İdiyopatik	200 (%40)
Balthazar	
A	39 (%7.8)
B	89 (%18)
C	212 (%42)
D	69 (%14)
E	91 (%18)

VKİ, Vücut Kitle İndeksi; DM, Diyabetes Mellitus

Hastalar pankreatit atak nüksü açısından 3 farklı gruplarda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi; ilk pankreatit atağını KS sonrası geçirenler, ilk atak sırasında safra kesesi in situ olup atak sonrasında KS geçirenler ve ilk atak sırasında safra kesesi in situ olup KS geçirmeyenler. Her grup hem etioloji ayırımı yapılmadan, hem de biliyer ve idiyopatik ayırımı yapılarak karşılaştırıldı.

Totalde 56 hasta ilk akut pankreatit atağını KS sonrası geçirirken, 156 hasta ilk pankreatit atağı sonrası KS geçirmiş, 288 hasta ise hiç KS olmamıştır. İlk pankreatit atağını KS sonrası geçiren 56 hastanın %75'i sonrasında tekrar atak geçirmezken, %25'i tekrar atak geçirmiştir. İlk atakta safra kesesi in situ olup sonrasında KS yapılan 156 hastanın %81'inde tekrar atak öyküsü olmazken, %19'unda olmuştur. Hiç KS geçirmeyen 288 hastanın ise %85'inde tekrar atak görülmezken, %15'inde atak tekrarı görülmüştür. Etiyolojiye bakılmaksızın 3 grup karşılaştırıldığında atak tekrarı ve sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.176) (Tablo 4-2).

Tablo 4.2: KS Öyküsüne Göre Tekrar Atak Durumu

Özellik	Tekrar Atak		p-değeri ²
	Yok, n = 412 ¹	Var, n = 88 ¹	
KS ve Akut Pankreatit Öyküsü			0.176
İlk Atağını KS Sonrası Geçirenler	42 (%75)	14 (%25)	
İlk Atakta Safra Kesesi In situ Olup KS Geçirenler	126 (%81)	30 (%19)	
KS Geçirmeyenler	244 (%85)	44 (%15)	

¹Frekans (%); ²Pearson Ki-kare testi

KS, Kolesistektomi

Hastaları biliyer ve idiyopatik olarak ayırdığımızda; biliyer grupta 23 hasta ilk atağı KS sonrası geçirirken, 145 hasta atak sonrası KS olmuş, 132 hasta KS olmamıştır. İdiyopatik grupta ise 33 hasta ilk atağı KS sonrası geçirmiş, 11 hasta atak sonrası KS geçirmiş ve 156 hasta KS geçirmemiştir.

Biliyer grubu değerlendirdiğimizde; ilk pankreatit atağını KS sonrası geçiren 23 hastanın %39'unda tekrar atak görülürken, %61'inde atak görülmemiştir. İlk akut pankreatit atağından sonra KS olan 145 hastanın %19'unda ataklar tekrarlarlarken, %81'inde bir daha pankreatit atağı gelişmemiştir. Biliyer etioloji nedenli akut pankreatit geçiren ve sonrasında KS yapılmayan 132 hastanın atak tekrarı ve sıklığı değerlendirildiğinde ise %14'ünde tekrar atak görülmüş,

%86'ında görülmemiştir. Her 3 grupta atak durumuna bakıldığında ilk pankreatit atağını KS sonrası geçirenlerde atak sıklığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.018) (Tablo 4-3).

İdiyopatik grubu incelediğimizde; ilk akut pankreatit atağını KS sonrası geçiren 33 hastanın %15'inde tekrar atak görülürken, %85'inde atak görülmemiştir. İlk ataktan sonra KS yapılan 11 hastada %18 oranında tekrar atak gelişirken, %82 hastada tekrar atak gelişmemiştir. İdiyopatik etiyojiye bağlı akut pankreatit geçiren ve KS olmayan 156 hastanın %83'ünde ataklar tekrarlamazken, %17'inde tekrarlayan ataklar görülmüştür. Sonuç olarak biliyer grubun aksine idiyopatik etiyojili hastalarda her 3 grubu karşılaştırdığımızda atak sıklığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.999) (Tablo 4-3).

Tablo 4.3: Etiyoloji Ayırımına Göre KS öyküsünün Tekrar Atak Durumuna Etkisi

Özellik	Biliyer			İdiyopatik		
	Yok, n = 245 ¹	Var, n = 55 ¹	p- değeri ²	Yok, n = 167 ¹	Var, n = 33 ¹	p- değeri ²
KS ve Akut Pankreatit Öyküsü			0.018			0.999
İlk Atağını KS Sonrası Geçirenler	14 (%61)	9 (%39)		28 (%85)	5 (%15)	
İlk Atakta Safra Kesesi In situ Olup KS Geçirenler	117 (%81)	28 (%19)		9 (%82)	2 (%18)	
KS Geçirmeyenler	114 (%86)	18 (%14)		130 (%83)	26 (%17)	

¹Frekans (%); ²Fisher'in kesin testi

KS, Kolesistektomi

İlk akut pankreatit atağı sırasında safra kesesi in situ olan 444 hastayı etiyojistik olarak ayırdığımızda hastaların %62.4'ü biliyer, %37.6'ı idiyopatikti. Bu hastaların 156'ı (%35.1) atak sonrası KS geçirirken, 288'i (%64.9) KS olmamıştır. KS yapılan ve yapılmayan hastaları karşılaştırdığımızda, hem biliyer, hem de idiyopatik grupta atak sıklığı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4-4).

Tablo 4.4: İlk Atak Sırasında Safra Kesesi İn Situ Olup Sonrasında KS Olan ve Olmayan Hastalarda Atak Sıklığının Karşılaştırılması

Özellik	Biliyer			İdiyopatik		
	Yok, n =231 ¹	Var, n =46 ¹	p- değeri ²	Yok, n = 139 ¹	Var, n = 28 ¹	p- değeri ²
KS ve Akut Pankreatit Öyküsü			>0.05			>0.05
İlk Atakta Safra Kesesi İn situ Olup KS Geçirenler	117 (%81)	28 (%19)		9 (%82)	2 (%18)	
KS olmayanlar	114 (%86)	18 (%14)		130 (%83)	26 (%17)	

¹Frekans (%); ²Fisher'in kesin testi

KS, Kolesistektomi

İlk akut pankreatit atağı sırasında safra kesesi in situ olan hastalarda KS'nin yanısıra ERCP yapılmasının atak sıklığına olan etkisi değerlendirildi. Bu hastaların %22,7'ine sadece KS; %15.8'ine sadece ERCP yapılırken; %12.4'üne hem KS, hem ERCP yapılmış; %49.1'ine ise hiçbir işlem yapılmamıştı.

Bu grupta biliyer etiyojili hastaların tekrar atak geçirme oranları, KS ve ERCP öykü durumları arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.022$) (Tablo 4-5). Post-hoc analizde KS yapıp ERCP yapılmayanların, hem KS, hem de ERCP yapılanlardan anlamlı olarak daha fazla oranda tekrar atak geçirdiği görüldü ($p=0.049$).

Tablo 4.5: İlk Atakta Safra Kesesi İn Situ Olan Biliyer Etiyojili Hastaların KS ve ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklıkları

Özellik	Tekrar Atak		
	Yok, n = 231 ¹	Var, n = 46 ¹	p-değeri ²
Kolesistektomi ve ERCP Öyküsü			0.022
KS (-) ve ERCP (-)	71 (%86)	12 (%14)	
KS (-) ve ERCP (+)	43 (%88)	6 (%12)	
KS (+) ve ERCP (-)	69 (%74)	24 (%26)	
KS (+) ve ERCP (+)	48 (%92)	4 (%7.7)	

¹Frekans (%); ²Pearson Ki-kare testi

KS, Kolesistektomi; ERCP, Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

İdiyopatik grupta ise hastaların tekrar atak geçirme oranları KS ve ERCP öykülerine göre anlamlı olarak farklı bulunmasına karşılık ($p=0.026$), post-hoc analizde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4-6).

Tablo 4.6: İlk Atakta Safra Kesesi İn Situ Olan İdiyopatik Etiyolojili Hastaların KS ve ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklıkları

Özellik	Tekrar Atak		p-değeri ²
	Yok, n = 139 ¹	Var, n = 28 ¹	
Kolesistektomi ve ERCP Öyküsü			0.026
KS (-) ve ERCP (-)	117 (%87)	18 (%13)	
KS (-) ve ERCP (+)	13 (%62)	8 (%38)	
KS (+) ve ERCP (-)	7 (%88)	1 (%12)	
KS (+) ve ERCP (+)	2 (%67)	1 (%33)	

¹Frekans (%); ²Fisher'in kesin testi

KS, Kolesistektomi; ERCP, Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

Sonuç olarak ilk pankreatit atağı sırasında safra kesesi in situ olan hastalarda KS yapılıp-yapılmamasının atak sıklığına olumlu bir etkisi görülmezken, bu hastalarda KS'nin yanısıra ERCP yapılması atak sıklığını belirgin olarak azaltmaktadır.

İlk akut pankreatit atağını KS sonrası geçiren 56 hasta ileri değerlendirmede, ERCP yapılıp-yapılmamasına göre karşılaştırıldı; etiyoji ayrımı yapılmadan %42.8 hastaya ERCP yapılırken, %57.2 hastaya ERCP yapılmamıştı. ERCP yapılan hastalarda tekrar atak görülme oranı %21, ERCP yapılmayanlarda %28 idi. ERCP yapılan %79 hastada tekrar atak görülmezken, ERCP yapılmayan hastalarda bu oran %72 olarak saptandı. Sonuç olarak ilk pankreatit atağını KS sonrası geçiren hastalarda etiyoji farketmeksizin ERCP yapılmasının ataklar üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=0.533$) (Tablo 4-7).

Tablo 4.7: : İlk Atağı KS Sonrası Geçiren Hastaların ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklığı

Özellik	Tekrar Atak		p-değeri ²
	Yok, n = 42 ¹	Var, n = 14 ¹	
ERCP Öyküsü			0.533
Yok	23 (%72)	9 (%28)	
Var	19 (%79)	5 (%21)	

¹Frekans (%); ²Pearson Ki-kare testi

KS, Kolesistektomi; ERCP, Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

İlk pankreatit atağını KS sonrası geçiren biliyer etiyojolojiye sahip hastaların %73.9'una ERCP yapılırken, %26.1 hastaya ERCP yapılmamıştı. ERCP öykülerinin atak sıklığına etkisini biliyer grupta değerlendirdiğimizde; ERCP yapılan hastaların %71'i tekrar atak geçirmezken, %29'u tekrar atak geçirdi. ERCP yapılmayan hastaların %67'i tekrar atak geçirirken, %33'ü tekrar atak geçirmedi. Sonuç olarak ilk pankreatit atağını KS sonrası geçiren biliyer etiyojolojiye sahip hastaların tekrar atak geçirme oranları arasında ERCP yapılıp yapılmama durumlarına göre anlamlı farklı bulunmadı (p=0.162) (Tablo 4-8).

Bu grupta idiyopatik etiyojolojiye sahip 33 hastanın %78.8'ine ERCP yapılmamış, %21.2'ine ERCP yapılmıştı. ERCP yapılmamış hastaların %19'u tekrar atak geçirirken, %81'i tekrar atak geçirmemişti. ERCP yapılmış hastaların hiçbiri tekrar atak geçirmedi. İdiyopatik etiyojoloji hastaların tekrar atak geçirme oranları ERCP yapılan ya da yapılmayanlar arasında anlamlı farklı bulunmadı (p=0.559) (Tablo 4-8).

Tablo 4.8: İlk Atağı KS Sonrası Geçiren Biliyer ve İdiyopatik Etiyolojili Hastaların ERCP Yapılma Durumlarına Göre Tekrar Atak Sıklığı

Tekrar Atak	Biliyer			İdiyopatik		
	Yok, n = 14 ¹	Var, n = 9 ¹	p- değeri ²	Yok, n = 28 ¹	Var, n = 5 ¹	p- değeri ²
ERCP öyküsü			0.162			0.559
Yok	2 (%33)	4 (%67)		21 (%81)	5 (%19)	
Var	12 (%71)	5(%29)		7 (%100)	0 (%0)	

¹Frekans (%); ²Fisher'in kesin testi

KS, Kolesistektomi; ERCP, Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatiografi

Sonuç olarak ilk pankreatit atağını KS sonrası geçiren hastalarda hem biliyer, hem de idiyopatik grupta ERCP yapılmasının ataklar üzerine herhangi bir olumlu etkisi saptanmadı.



5. TARTIŞMA

Akut pankreatit kendi kendini sınırlayan hafif bir seyirden hayatı tehdit edecek şiddetli bir seyre kadar geniş yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ağır formlarda mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle tedavinin zamanında ve doğru bir şekilde yapılması büyük önem taşımaktadır. Tekrarlama özelliğinden dolayı tedavi dışında bir diğer önemli nokta, hastalarda atak tekrarının karşısını almak ve olabildiğince atak sıklığını azaltmaya yönelik uygulamalar yapmaktır. Ayrıntılı incelemelere rağmen akut pankreatitli olgularda %10 ila %30 oranında neden saptanamaz ve idiyopatik akut pankreatit (İAP) olarak adlandırılır. İAP olgularının %50 ile %75 kadarında etiyolojik faktörün mikrolitiazis olduğu öne sürülmektedir [183]. Bazı çalışmalarda bu hastalarda KS'nin pankreatit ataklarının tekrarlamasını engellediği öne sürülmüştür.

Bu çalışmada biliyer ve idiyopatik etiyolojiye sahip olan hastalarda KS'nin pankreatit atak sıklığına olan etkilerini değerlendirdik. Bulgularımız arasında en önemlilerden birisi KS'nin hem biliyer, hem de idiyopatik pankreatit atakları üzerinde herhangi bir olumlu etkisinin olmamasıdır.

İzlanda'da yapılan, ilk kez akut pankreatit teşhisi konan 18 yaş üstü bireylerin 10 yıllık retrospektif bir kohort çalışmasında ABP'li hastaların yaklaşık dörtte birine ilk başvuruda KS uygulanmış, yaklaşık üçte biri ise KS yapılmadan takip edilmiştir. Sonuç olarak biliyer pankreatit sonrası KS yapılmasının pankreatit ataklarını azalttığı bildirilmiş ve bu hastalarda indeks başvuru sırasında KS yapılması önerilmiştir [184]. Bizim çalışmamızda ise KS yapılan hastalarda pankreatit atak sıklığında anlamlı bir azalma olmadığı saptanmıştır.

Kore'de yapılan retrospektif bir kohort çalışması, ABP'nin yönetiminde KS ve ERCP'nin önemli rollerini doğrulamak ve nüks oranını azaltmada biliyer müdahalelerin etkinliğini göstermek için tasarlanmıştır. Çalışmaya 5 yıllık takipleri olan 119 hasta dahil edilmiş, endoskopik sfinkterotomi (EST) ve/veya KS olan hastalar arasında pankreatit nüks oranları karşılaştırılmıştır. Kaplan- Meier analizinde EST yapılan grupta yapılmayan gruba göre önemli ölçüde daha düşük pankreatit nüks oranları gözlenmiştir ($p<0.01$). Sadece konservatif tedavi alan hastalarda EST ve/veya KS yapılan hastalar karşılaştırıldığında konservatif grupta anlamlı derecede daha yüksek pankreatit nüks oranları gözlenmiştir ($p<0.01$) [185]. Lee ve arkadaşlarının gözlemsel bir çalışmasında KS ve ERCP gibi biliyer müdahaleler uygulanmayan ABP'li hastaların %60'ında nüks görülmüştür [186]. Boerma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, elektif KS yapılan hastalarda, tek başına ERCP'ye kıyasla 2 yılda biliyer

semptomların nüks oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir [187]. McAlister ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz benzer şekilde, KS ve ERCP birlite uygulanan hastalarda, tek başına ERCP yapılan hastalara kıyasla daha düşük mortalite ve biliyer komplikasyon oranları bildirilmiştir, ancak pankreatit oranları önemli ölçüde farklı olmamıştır [188]. Bizim yaptığımız çalışmada da bu çalışmalara benzer şekilde biliyer pankreatitli hastalarda hem KS, hem de ERCP yapılmasının tekbaşına KS veya ERCP yapılmasına kıyasla nüksü azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak farklı gruplarda hasta sayıları arasında belirgin bir farkın olması sonucu etkileyebilecek önemli dezavantajlardandır.

Ülkemizde Eğin ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, ABP atağı sonrası erken dönemde (<2hafta) yapılan KS ile geç dönemde (>2 hafta) yapılan KS'nin sonuçları karşılaştırılmıştır. Erken dönem KS'nin hastanede yatış süresini azalttığı ve geç dönemde yapılan KS'nin hastaların %18'inde tekrarlayan pankreatit ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [189].

Öte yandan Çin'de yapılan ve toplam 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde akut pankreatitte KS'ye bağlı morbidite/mortalitenin erken ve gecikmiş KS arasında istatistiksel bir önemi olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$) [190]. Kelly ve arkadaşlarının yapmış olduğu, orta ve şiddetli pankreatit atağı geçiren hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ise erken KS'nin şiddetli pankreatitte mortaliteyi arttırırken, orta şiddetli pankreatitte mortalite açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir [191].

Bizim çalışmamızda hastalara yapılan KS işleminin erken veya geç dönemde yapılmasına dikkat çekilmemiş, KS için herhangi bir zaman aralığı gözetilmemiştir. Hastalar taranırken daha çok KS geçirip- geçirmemeleri, eğer geçirdiyse ilk atak öncesinde mi, yoksa sonrasında mı geçirmesine göre atak durumları değerlendirilmiştir. KS sonrası atak geçirenlerde ERCP yapılma durumları karşılaştırılmış ve ERCP'nin bu hastalarda ataklar üzerine herhangi bir olumlu etkisi saptanmamıştır ($p>0.05$). İlk atak sonrasında hem KS, hem de ERCP yapılan hastalarda ise atak sıklığında belirgin bir azalma görülmüştür.

Birçok çalışmada KS'nin biliyer pankreatitin yanısıra, idiyopatik pankreatitte de atak sıklığını azalttığı gösterilmiş ve idiyopatik pankreatitte atak rekürrensini önlemek için KS önerilmiştir. Bizim çalışmada literatürdeki diğer çalışmaların aksine İAP'te KS'nin atak tekrarı ve sıklığına herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bunun başlıca nedeni biliyer ve idiyopatik pankreatit ayırımının tam olarak yapılmamasıdır. Ggenellikle mikrolitiazis olarak

adlandırılan küçük taşlar (<4mm) ve çamurun, özellikle ana safra kanalında yer alıyorsa, transabdominal ultrasonografi (US) görüntüleme ile tespit edilmesi genellikle zordur. Transabdominal US negatif olduğunda, MRCP ve EUS ile vakaların yaklaşık %90'ında mikrolitiazis saptanabilmektedir. Ancak EUS'nin şu anda dünya çapında birçok hastanede mevcut olmaması, ya da işlemi yapan klinisyenin tecrübesiz olması en önemli sorunlardandır [192, 193].

Bu açıdan yapılan bir meta analizde, idiyopatik olarak tanımlanan hastalar 3 grupta incelenmiştir. İlk olarak, orijinal makalelerde kullanılan tanımlara uygun olarak 'orijinal' İAP; ikinci olarak, standart değerlendirmeden sonra 'varsayılan' İAP; üçüncüsü ise 'gerçek' İAP, hem standart tanısal çalışma, hem MRCP ve EUS gibi ek tanısal testlerden sonra açıklanamayan bir akut pankreatit epizodu olarak tanımlanmıştır. Bu çalışma 'varsayılan' ve 'gerçek' İAP'i olan önemli sayıda hastada aslında ABP olduğu teorisi ile uyumlu sonuçlanmıştır [192].

Hindistanda yapılan, idiyopatik rekürren akut pankreatit (İRAP) nedenini araştırmayı amaçlayan uzun dönem bir çalışmada, ilk başta İRAP olarak tanımlanan 75 hastaya nedeni bulmak için ayrıntılı değerlendirmeler ve araştırmalar yapılmıştır. Serum biokimyası, transabdominal US ve BT taramasını içeren standart incelemelerden sonra hiçbir neden bulunamadığında pankreatit idiyopatik olarak kabul edilmiştir. 75 hastanın sadece 10'unda (%13) rekürren akut pankreatitin nedeni mikrolitiazise bağlanmış, bu 10 hastanın 8'i KS/EST geçirmiş, ancak tekrarlayan pankreatit atakları devam etmiştir. Kalan 45 (%63) hastada çeşitli etiyolojik nedenler saptanmış (PD, hipertrigliseridemi, pankreatit kisti ves.), 18 (%24) hastada ise herhangi bir etiyolojik neden bulunamamıştır [194].

Avustralyada yapılan bir çalışmada, 195 İAP geçiren hasta ortalama 50 ay zaman dilimi arasında pankreatit nüksü açısından gözlemlenmiştir. Hastaları idiyopatik olarak tanımlarken fizik müayene, laboratuvar bulgular ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri (USG ve BT) baz alınmıştır. 195 hastanın 66'ına (%33.8) KS yapılmış ve bu hastaların 13'ünde (%19.7) tekrar pankreatit atağı gözlenmiştir. KS yapılmayan 129 hastanın ise 68'inde (%42.8) atak tekrarlamıştır. KS yapılan ve yapılmayan 2 grup arasında KS yapılanlarda pankreatit nüks oranları daha düşük olarak sonuçlanmış ve anlamlı bulunmuştur (p<0.001) [195].

Transabdominal US'nun duyarlılığı biliyer çamur için sadece %55-60'tır ve bu nedenle İAP vakalarında tekrar USG, MRCP veya EUS önerilmektedir. Bu yüzden ilk pankreatit atağını geçiren İAP'li hastalarda KS ikinci atak sonrasına ertelenmelidir [196].

Günlük pratikte başlangıçta İAP olduğu düşünölen birçok hastada aslında ABP olabileceği düşünölmektedir. Standart ve ek tanı testlerinin (MRCP, EUS) uygun şekilde yapılamaması idiyopatik gruba biliyer hastalığı teşhis edilemeyenlerin de dahil edilmesine ve İAP'te KS'nin etkisinin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açmaktadır.

Bizim çalışmada hastaların büyük kısmına tanı amaçlı MRCP ve EUS uygulanması, biliyer ve idiyopatik ayırımının daha kesin yapılmasına olanak sağlamıştır. Bu yüzden de literatürün aksine İAP hastalarında KS yapılmasının ataklar üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı net bir şekilde gösterilmiştir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda ABP ve İAP tanısıyla takip edilen hastalarda KS ve ERCP'nin atak tekrarı ve sıklığı üzerine etkisi değerlendirildi ve anlamlı sonuçlar elde edildi. Hem ABP'li hastalarda, hem de İAP'li hastalarda ilk ataktan sonra KS yapılmasının atak sıklığına olan etkisi anlamlı değildi. Ancak ABP'li hastalarda KS'ye ek olarak ERCP yapılmasının atakları belirgin olarak azalttığı görüldü.

İlk pankreatit atağını KS sonrası geçiren ABP'li hastalarda atak tekrarı en yüksek olup, bu grupta ERCP yapılmasının atak sıklığına herhangi bir olumlu etkisi görülmedi.

Özellikle biliyer grupta ilk atak sonrası KS ya da ERCP yapılmasının, idiyopatik grupta ise ne KS, ne de ERCP yapılmasının atak sıklığı üzerinde olumlu etkisinin olmaması gelecekte bu açıdan daha kapsamlı, hasta sayısının daha fazla olduğu, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2019;21:259-67. Epub 2018 Sep 22.
2. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:292-9.
3. Longnecker, Daniel S. 2021. Anatomy and Histology of the Pancreas. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*
4. Schwartz T. Principles of Surgery, 8th Edition, Pancreas: 2005; p. 1221-1297.
5. Talathi, S.S., R. Zimmerman, and M. Young, Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. StatPearls [Internet], 2020.
6. Paulsen F, Waschke J. Sobotta atlas of human anatomy. Naklada Slap. 15th edition, 2011
7. Hall JE, Guyton AC. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 881-1027 p.
8. Çimen A. Pankreasın Anatomisi içinde Çimen A (yazar). Anatomi. Bursa: Uludag Üniversitesi Basımevi 1992; 333-5.
9. Skandalakis LJ, Rowe JJ, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 1993;73(4):661-97.
10. Snell R. The Gastrointestinal Tract. *Clinical Anatomy.* 4th edition. Little: Brown; 1992: 254- 255.
11. Longnecker Dsjptepkb. Anatomy and Histology of the Pancreas. 2014
12. Snell RS. Clinical anatomy by regions: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
13. Steele RJ. Sobotta Atlas of Human Anatomy Editors: R. Putz and R. Pabst. Elsevier/Churchill Livingstone. ISBN 9780702033230. Elsevier; 2009.
14. Delaney CP. Netter's Surgical Anatomy and Approaches E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.

15. Mahadevan, V., Anatomy of the pancreas and spleen. Surgery (Oxford), 2019. 37(6): p. 297-301.
16. Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Çetin A. Karaciğer ve Pankreas Gelişimi. 2017.
17. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji (Çev. Ed. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği) 20. baskı. Ankara: Nobel tıp kitabevleri, 2001;323-483.
18. McHenry CR. Anatomy and Embryology of the pancreas. Textbook of Endocrine Surgery: Elsevier; 2005. p. 665-72.
19. Serdar Özbaş HK. Pankreasın Endokrin Tümörleri. Güncel Gastroenteroloji. 1997;1:395-405.
20. Gürdöl F. Tıbbi Biyokimya. Ömer B, editor 2015. 420-3 p.
21. Guyton AC, Hall JE, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ. Tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
22. Guyton, Tıbbi Fizyoloji 12. Baskı 2013; Sindirim kanalının salgı işlevleri, chapter 64
23. Leung, P.S., *Physiology of the Pancreas*, in *The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas: The RAS in the Pancreas*. 2010, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 13-27.
24. Banks PA. Acute Pancreatitis. Bonkus Gastroenterology, 5th Edition Vol. 4 (Eds.) Haubrich, W. Schaffner, F. , Berk, J. E. , W.B. Saunders Co. 1995, 2888-2917
25. Carroll J. K, Herrick B, Gipson T, Lee S. P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. American family physician. 2007; 75(10):1513-1520
26. Steer ML Ezocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, S. 1643-78.
27. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat 2007;20:933–942.
28. Fitzgerald PJTp. Medical anecdotes concerning some diseases of the pancreas. 1980:17-9.
29. Keşkek M, Hamaloğlu E. Akut Pankreatit. 2002;2:185-97.
30. Hilal Ü. Akut Pankreatit. 1991:119-37.
31. Ranson J, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FCJAos. Respiratory complications in acute pancreatitis. 1974;179(5):557.
32. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JJR. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. 1990;174(2):331-6.

33. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. 2013;62(1):102-11.
34. Forsmark C.E, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology-Orlando. 2007; 132(5): 2022-2044.
35. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019;16(3):175–84
36. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2002; 17:15-39.
37. Fagenholz P. J, Fernández-del Castillo C, Harris N. S, Pelletier A. J, Camargo C. A. National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis. 1993–2003. BMC emergency medicine. 2007; 7(1): 1.
38. Banks PA, Freeman MJtjog. Practice guidelines in acute pancreatitis. 2006;101(10):2379.
39. Spanier BM, Dijkgraaf MG, Bruno M, gastroenterology rC. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. 2008;22(1):45-63.
40. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointestinal Endoscopy. 2002;56(6 Suppl):S226-S230.
41. Sabiston, D. C. Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 1986.
42. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Surg Gynecol Obstet. 1974;139(1):69.
43. Hemphill RR, Santen SA, Marx JA, Hockberger RS, Walls RM et al. Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice. 8th edition, part 3, 2014: 1205 - 1215.
44. Agarwal N, Pitchumoni C. S. Acute pancreatitis: a multisystem disease. The Gastroenterologist 1993; 1(2): 115-128.

45. Karre S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *The Surgical Clinics of North America* 1999;79:699-710.
46. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2019;21:259-67. Epub 2018 Sep 22
47. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton III LJ, Dimagno EP, editors. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*; 1988: Elsevier.
48. Dufour MC, Adamson M. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *2003;27(4):286-90.*
49. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. 24th edition, Ünal S. (Ed.). 2015. 937 p.
50. Lerch, M.M., et al., *Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum*. *Gastroenterology*, 1993. **104**(3): p. 853-61.
51. Riela, A., et al., *Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota*. *Gastroenterology*, 1991. **100**: p. A296.
52. Clemens, D.L., et al., *Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment*. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 2016. **7**(1): p. 48.
53. Pham, A. and C. Forsmark, *Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management*. *F1000Res*, 2018. **7**.
54. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceeding of a conference. Chicago, Illinois, USA,. In: *Pancreas* 2003;27:281.
55. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. In: *Pancreatitis*. Philadelphia: Elsevier 2016:1016-1026.e5
56. Nawaz, H., et al., *Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(10): p. 1497-503
57. Wang Y, Fuentes HE, Attar BM, Jaiswal P, Demetria M. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Pancreatology [Internet]*. 2017;17(6):893–7
58. Ward JB, Jenkins SA, Sutton R, Petersen OH. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*.

- 1995;346(8981):1016–9.
59. Lenz JJ, Jacobs JM, Beeck B Op de, Huyghe IA, Pelckmans PA, Moreels TG. Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 29];16(23):2959
 60. Zheng J, Yang Q-J, Dang F-T, Yang JJAJoG. Drug-induced pancreatitis: An update. 2019.
 61. Lankisch P. G, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. 1995; 37(4): 565-567.
 62. Lankisch P. G, droege M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565.
 63. Werth B, Kuhn M, Hartmann K, Reinhart W. H. (Drug induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center 1981-1993). *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 731.
 64. Avunduk C *Manual of Gastroenterology*, 3th ed., Philadelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
 65. Up To Date; 14.1; 2021
 66. Banks P. A. Acute pancreatitis. *Bockus Gastroenterology*; Ed: Haubrich W. S, Schaffner F, Berk J. E; W. B. Saunders Com.; Philadelphia, 1995; 2888-2917.
 67. Clemens D. L, Jerrells T. R. Ethanol consumption potentiates viral pancreatitis and may inhibit pancreas regeneration: Preliminary findings. *Alcohol* 2004; 33: 183-9.
 68. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 13(4): 356-71
 69. Cappell M. S, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: A case control study of 44 patients. *Am J Med* 1995; 3: 243.
 70. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 1996: 6; 379.
 71. Kahaleh, M. and M. Freeman, *Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications*. *Clin Endosc*, 2012. **45**(3): p. 305-12.
 72. Wilson, R.H. and R.J. Moorehead, *Current management of trauma to the pancreas*. *Br J Surg*, 1991. **78**(10): p. 1196-202.
 73. Göral V. Akut Pankreatit. *Klinik, Takip ve Tedavi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2006; 2(15): 35-41.

74. Thomson J. S, Bragg L. E, Hodgan P. E, et al. Postoperativepancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 377-80.
75. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. In: Zuiderma GD, editor. *Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract*, 1996; 18-37.
76. Finkelberg DL., D S, V D, WR B. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec 21 [cited 2021 Sep 19];355(25):2670–6.
77. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. **2**(3): p. 252-61.
78. LaFemina, J., et al., *Identification of a novel kindred with familial pancreatitis and pancreatic cancer*. *Pancreatology*, 2009. **9**(3): p. 273-9.
79. Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34 (5) :349-54
80. Banks PA, Freeman MIjtajog. Practice guidelines in acute pancreatitis. 2006;101(10):2379.
81. Sargent, S., *Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis*. *British journal of nursing*, 2006. **15**(18): p. 999-1005.
82. Yadav, D., N. Agarwal, and C.S. Pitchumoni, *A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2002. **97**(6): p. 1309-18.
83. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *American Jorunal of Gastroenterology*. 1990; 85: 356-66.
84. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367-72.
85. Larvin MJEjog, hepatology. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. 1997;9(2):122-30.
86. Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, Drzewoski J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(48):1707-12.
87. Huang, Q.L., Z.X. Qian, and H. Li, *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. **57**(102-103): p. 1295-9

88. Kylänpää-Bäck, M., et al., *Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip*. Br J Surg, 2000. **87**(1): p. 49-52
89. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 549-555.
90. Cappell MS. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. Med Clin North Am. 2008;92(4):889–923
91. Ranson, J.H., et al., *Respiratory complications in acute pancreatitis*. Ann Surg, 1974. **179**(5): p. 557-66.
92. Koşargelir M. Gastrointestinal Aciller, Akut Pankreatit. Çeviri Editörleri; Cete Y, Denizbası A, Cevik AA, Oktay C, Atilla R. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu Çeviri Kitabı. Nobel Basım Yayınevi, ISBN: 978-975-420-9440, İstanbul, 2013: 558-566.
93. Dervenis, C., et al., *Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference*. Int J Pancreatol, 1999. **25**(3): p. 195-210.
94. Balthazar E. J, Freeny P. C, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. Radiology. 1994; 193: 297-306.
95. 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.
96. McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT SN. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. Br J Radiol. 2017 Dec;90(1080):20170224
97. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology .1990; 174: 331-6
98. Štimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2007;102(5):997–1004.
99. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu M, Seçil M, Yener ÖJD, Imaging I. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis. 2015;96(2):15160

100. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83.
101. McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic *Abdominal imaging* 2008; 33: 6-9.
102. Xiao B, Zhang X, Tang W, Zeng N, Zhai Z. Magnetic resonance imaging for local complications of acute pancreatitis: A pictorial review. *World J Gastroenterol* 2010; 14; 16(22): 2735–42.
103. Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, et al. Pancreatitis-imaging approach. 2014;5(3):252
104. Kim E, Telford J. J. Endoscopic ultrasound advances, part 1: diagnosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 23(9): 594-601.
105. Nichols M.T, Russ P.D, Chen Y.K. Pancreatic imaging: current and emerging technologies. *Pancreas*. 2006; 33(3): 211-220.
106. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T. Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: treatment of gallstone-induced acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006; 13(1): 56
107. Hauser G, Milosevic M, Stimac D, Zerem E, Jovanović P, Blazevic I. Preventing postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1069–80.
108. Garden OJ, Bradbury AW, Forsythe JLR, Parks RW. The Pancreas and Spleen. In: *Principles & Practice of Surgery*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007;p:269-288
109. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman J E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985. 13(10), 818-829.
110. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet (London, England)* 1989 2(8656), 201-205.

111. Domínguez-Muñoz, J.E., et al., *Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study*. *Pancreas*, 1993. **8**(6): p. 682-686.
112. 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;**57**(12), 1698-1703.
113. Singh VK., Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009, **104**(4), 966-971.
114. Buter A, Imrie C, Carter C, Evans S, McKay C. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2002;**89**:298-302.
115. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2006;**93**:738-744.
116. Blamey S, Imrie C, O'neill J, Gilmour W, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;**25**:1340-1346.
117. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;**7**:702-705.
118. Banks PA, Freeman ML, Fass R et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;**101**:2379-2400.
119. Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;**53**:1340- 1344.
120. Singh VK, Bollen TL, Wu BU et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;**9**:1098-1103.
121. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;**174**:331-336.
122. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American Journal of Surgery*. 2000;**179**:352-355.
123. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;**132**:2022-2044.

124. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012; 262: 751- 64.
125. Lenhart, D.K. and E.J. Balthazar, *MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **190**(3): p. 643-9.
126. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, et al.
127. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(5): 854-62.
128. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implication. *British journal of Surgery*. 1992; 78: 981-984 63.
129. Schwartz S. I, Reber H A. Pancreas. *Principles of Surgery* 1999; 1467-1499.
130. Fong, Y, Blumgart L. H. *Surgery of the liver and biliary tract*. WB Saunders. Edinburg. Churchill Livingstone; 2000.
131. Banks, P.A. and M.L. Freeman, *Practice guidelines in acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(10): p. 2379-400.
132. Tenner, S., et al., *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(9): p. 1400-15; 1416.
133. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(5): 854-62.
134. Nadkarni, N.A., S. Khanna, and S.S. Vege, *Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis*. *Pancreas*, 2013. **42**(6): p. 924-31.
135. Heider, T.R., et al., *The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis*. *Ann Surg*, 2004. **239**(6): p. 876-80; discussion 880-2.
136. Neoptolemos J. P, Kemppainen E. A, Mayer J. M, Fitzpatrick J. M, Raraty M. G. T, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet*. 2000; 355(9219); 1955-1960.
137. National PF. Pancreatic disorders: state of the science and future directions. *Pancreas*. 2007;35(3):276.

138. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 549-555.
139. Windsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. 2000;24(6):664-72.
140. McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1996; 219: 32-36.
141. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee, Current, Medical Diagnosis and Treatment, 2020; 745-753.
142. Ferreira A de F, Bartelega JA, Urbano HC de A, de Souza IKF. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? Arq Bras Cir Dig. 2015;28(3):207–11.
143. 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;(71):577–82.
144. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1070.
145. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. Ann Surg 2013; 257:182.
146. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:710.
147. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13:e1.
148. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:410.
149. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology 2009; 137:129.
150. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology 2002; 2:104.
151. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. United European Gastroenterol J 2018; 6:63.

152. Choosakul S, Harinwan K, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology* 2018; 18:507.
153. Lee A, Ko C, Buitrago C, et al. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160:955.
154. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009179.
155. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut* 1988; 29:1402.
156. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:159.
157. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154:1096.
158. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, et al. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018; 154:1103.
159. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:432.
160. Singh N, Sharma B, Sharma M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41:153.
161. Kumar A, Singh N, Prakash S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:431.
162. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006; 244:959.
163. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506.
164. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400.
165. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96:267.

166. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 135:816.
167. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1188.
168. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:292-9.
169. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1301.
170. Garg R, Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int* 2018;2018:4721357.
171. Berberich AJ, Ziada A, Zou GY, Hegele RA. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis. *J Intern Med.* 2019 May 11. [Epub ahead of print]
172. Pereira R, Eslick G, Cox M. Endoscopic ultrasound for routine assessment in idiopathic acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2019;23:1694- 700. Epub 2019 Jun 13.
173. Jabbar, M.A., M.I. Zuhri-Yafi, and J. Larrea, *Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia.* *J Am Coll Nutr*, 1998. **17**(5): p. 458-61.
174. Kitabchi, A.E., et al., *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes.* *Diabetes Care*, 2009. **32**(7): p. 1335-43.
175. Machicado JD, Papachristou GI. Pharmacologic management and prevention of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:460-7.
176. Stein HJ, Feussner H, Kauer W, et al. Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. *Am J Surg* 1994;167:163-8.
177. Kalender S. Kolesistektomi sonrası hastalarda alkalen reflü gastrit gelişimi ve tedavisinde ursodeoksikolik asitin etkinliği. *Uzmanlık Tezi. İstanbul* 2005.
178. Wolf As, Nijssen BA, Sokal SM, et al. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era. *Am J Surg* 2009;197:781-4.
179. Kleespies A, Thasler WE, Schäfer C, et al. Acute pancreatitis: is there a need for surgery? *Z Gastroenterol* 2008;46:790-8.
180. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG, van Ramshorst B, Boerma D; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic

- review. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):860-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182507646.
Review. PubMed PMID: 22470079.
181. Demir U, Yazıcı P, Bostancı Ö, et al. Timing of cholecystectomy in biliary pancreatitis treatment. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi.* 2014;30(1):10-13. doi:10.5152/UCD.2014.2401.
182. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Büchler MW; International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology.* 2002;2(6):565-73. PubMed PMID: 12435871.
183. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1992;27:589-593. Garg P, Tandon R, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:75-79.
184. Berglind A, Magnusdottir, Maria B, Baldursdottir, Evangelos Kalaitzakis & Einar S. Björnsson (2019) Risk factors for chronic and recurrent pancreatitis after first attack of acute pancreatitis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54:1, 87-94, DOI:
185. Ki Bae Bang, Hong Joo Kim, Yong Kyun Cho, and Woo Kyu Jeon; Does Endoscopic Sphincterotomy and/or Cholecystectomy Reduce Recurrence Rate of Acute Biliary Pancreatitis? *Korean J Gastroenterol* Vol. 65 No. 5, 297-305
186. Lee JK, Ryu JK, Park JK, et al. Roles of endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1981-1985.
187. Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360:761-765.
188. McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006233.
189. Seracettin Eğin, M.D., Metin Yeşiltaş, M.D., Berk Gökçek, M.D., Hakan Tezer, M.D., Servet Rüştü Karahan, M.D.; Early laparoscopic cholecystectomy following acute biliary pancreatitis expedites recovery. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2017;23(6):495-500

190. Wei Dai ^a, Yan Zhao ^b, Gong-Liang Du ^a, Rui-Peng Zhang; Comparison of early and delayed cholecystectomy for biliary pancreatitis: A meta-analysis. 1479-666X/© 2020 Royal College of Surgeons of Edinburgh (Scottish charity number SC005317) and Royal College of Surgeons in Ireland. Published by Elsevier Ltd.
191. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988;104(4):600e5
192. D. S. Umans¹, N. D. Hallensleben^{3,4}, R. C. Verdonk⁵, S. A. W. Bouwense⁷, P. Fockens¹, H. C. van Santvoort^{6,8}, R. P. Voermans¹, M. G. Besselink², M. J. Bruno³ and J. E. van Hooft¹, on behalf of the Dutch Pancreatitis Study Group; Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *BJS* 2020; 107
193. Sari Ra˘ty, MD, Jukka Pulkkinen, MD, y Isto Nordback, MD, Juhani Sand, MD, Mikael Victorzon, MD, z Juha Gro˘nroos, MD, § Heli Helminen, MD, Pekka Kuusanma˘ki, MD, jj Pia Nordstro˘m, MD, and Hannu Paajanen, MDy; Can Laparoscopic Cholecystectomy Prevent Recurrent Idiopathic Acute Pancreatitis? A Prospective Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg* 2015;262:736–741)
194. PRAMOD KUMAR GARG, RAKESH KUMAR TANDON, and KAUSHAL MADAN; Is Biliary Microlithiasis a Significant Cause of Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis? A Long-term Follow-up Study. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2007;5:75–79
195. Claire L. Stevens¹ & Saleh M. Abbas¹ & David A. K. Watters; How Does Cholecystectomy Influence Recurrence of Idiopathic Acute Pancreatitis? *J Gastrointest Surg* (2016) 20:1997–2001
196. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130:301–311.)