



Akut Pankreatit

Mehmet KEŞKEK*, Erhan HAMALOĞLU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

Akut pankreatit; hafif ödematöz pankreatitten, %20 mortaliteye sahip şiddetli nekrotizan pankreatite kadar uzanan, oldukça heterojen dağılıma sahip bir hastalık olup, tanı ve özellikle tedavisinde halen birçok tartışmalı konu mevcuttur. Bu makalede güncel bilgiler ışığında özellikle yüksek mortaliteye sahip şiddetli pankreatitin tedavisinde gelinen son noktalar aktarılmaya çalışılmıştır.

Acute Pancreatitis

Key Words: Acute pancreatitis, ERCP, Antibiotic prophylaxis, Necrosectomy.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, ERCP, Antibiyotik profilaksisi, Nekrozektomi.

İlk defa 1579 yılında Fransız cerrah Ambrose Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmış olup, en son tanımı 1984 yılında Marseille’de gerçekleştirilen, uluslararası pankreatit sempozyumunda yapılmıştır. Buna göre akut pankreatit; klinik, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle seyreden pankreasın inflamasyonu şeklinde tariflenmiştir^[1]. Tetikleyici olaylar oldukça geniş bir spektrum olmakla beraber, patolojik bulgular da pankreatik ödemden, hemorajik infarkta ve nekroza kadar oldukça geniş bir yelpazeyi oluştururlar (Şekil 1). 1992 yılında Atlanta’da pankreatit alanında uzman 40 hekim, klinik te-

mele dayalı olarak pankreatit sınıflandırmasını geliştirmek üzere toplanmıştır. Bu sempozyumun sonucunda pankreatit şiddetinin, organ yetmezliği ve nekroz, psödokist ve apse gibi lokal komplikasyonlar veya her ikisinin varlığıyla belirlenmesine karar verilmiştir^[2]. Akut pankreatit ortalama olarak %10-15’e varan oranlarda mortaliteye sahiptir^[3].

ETYOLOJİ

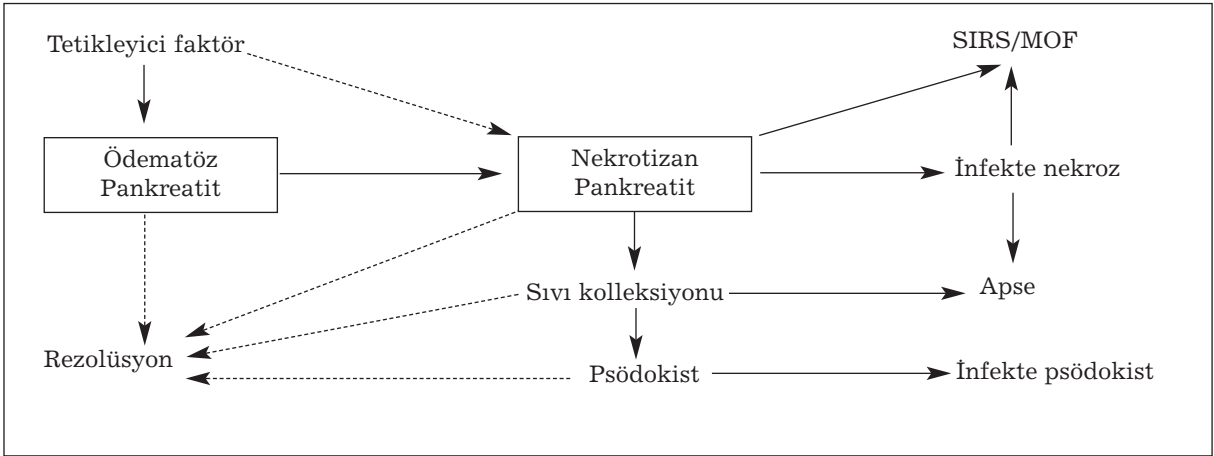
Ortalama tüm akut pankreatit olgularının %80’i safra taşına veya alkole bağlı olarak ortaya çıkmaktadır^[4]. Bununla birlikte daha az sıklıkta akut pankreatite neden olan diğer faktörler de vardır.

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet KEŞKEK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 22.08.2001

Makalenin Kabul Tarihi: 04.09.2001



Şekil 1. Pankreatit sendromu.

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, MOF: Multi-organ yetmezliği.

A. Metabolik Faktörler

a. Alkol: Alkolik hastaların yaklaşık %0.9-9.5'inde ileriki yıllarda klinik olarak pankreatit ortaya çıkmaktadır. Sarles'in çalışmalarına göre ilk pankreatit atağının ortaya çıkması için günlük ortama 80 g alkolün 5-15 yıl süresince alınması gerekmektedir^[5]. Bir diğer düşünce tarzına göre de, bir defaya mahsus aşırı miktarda alkol alımıyla akut ataklar ortaya çıkabilmektedir^[6].

Alkole bağlı pankreatitin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber alkolik pankreatitin patogenezinde ortaya atılan teoriler;

1. Alkolün asinar hücreler üzerindeki direkt toksik etkisi,

2. Kolesistokininin (CCK) aşırı stimülasyonu sonucu küçük pankreatik kanallarda protein çökmesi,

3. Ampullar stimülasyon sonucu ampullar pankreatik reflekslerin aktive olması ve asinar ve vasküler sistemleri etkilemesi şeklinde sayılabilir.

b. İlaçlar: Furosemid, östrojen, valproik asit gibi ilaçlar da pankreatite neden olabilmektedir.

B. Mekanik Faktörler

a. Kolelitiazis: Akut pankreatitli nonalkolik hastaların %60'ında safra taşı mevcut olup, safra taşlarının tedavi edilmemesi durumunda %36-63 oranında rekürrens akut pankreatit gelişmekte, bu taşların cerrahi olarak tedavi edilmesini takiben risk %2-3 oranına kadar düşmektedir. Ana safra yolunun ve pankreatik

kanalın ampullada tıkanması sonucu safranin pankreatik kanala reflüsü (ortak kanal teorisi), safra taşının ampulladan geçtikten sonra oddi sfinkterini geçici olarak inkompetan kılması ve sonrasında duodenal içeriğin pankreatik kanala reflüsü (duodenal reflü hipotezi) patojenik olaylar olarak düşünülmektedir^[7].

b. Postoperatif pankreatit: Özellikle mide ameliyatlarından sonra %0.8-17 oranında travmatik akut pankreatit gelişebilmektedir. Bu ameliyatlar sırasında direkt pankreasa olan travmalar veya pankreasın kan dolaşımının bozulması pankreatite neden olmaktadır.

c. Diğer mekanik faktörler: Künt veya delici pankreas travmalarından sonra %6 oranında pankreatit gelişmektedir. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), stent yerleştirilmesi veya papillotomi sonrası görülen pankreatitin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, travmanın veya ampulladan pankreatik kanala olan reflünün neden olabileceği düşünülmektedir. ERCP sonrası %50 oranında yüksek amilaz düzeyi görülebilmekle beraber, ancak %7-10 oranında pankreatit gelişebilmekte ve %1-3 oranında ciddi pankreatit ortaya çıkmaktadır^[8].

Ayrıca, tümör ve parazitik infestasyonlar sonucu pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak pankreatit gelişebilmektedir.

C. Vasküler Faktörler

Poliarteritis nodosa ve ateroembolizm olgularında da kan dolaşımının bozulmasına bağlı olarak pankreatit gelişebilmektedir.

D. İnfeksiyöz Faktörler

Kabakulak, koksaki ve sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları gibi viral infeksiyonlar da pankreatite neden olabilmektedir.

PATOGENEZ

Akut pankreatitin gelişiminde pankreas asinar hücreleri merkezi rol oynamaktadır. Safra taşı veya alkol gibi tetikleyici faktörler, asinar hücreleri uyararak, sindirim enzimlerinin (tripsinojen, prokarboksiptidaz A₁) aktive olmasına neden olmaktadır. İnce bağırsağa ulaşmadan bu enzimlerin aktive olması anahtar rol oynamaktadır. CCK aşırı stimülasyonu sonucu, tripsinojen otoaktivasyonu olmakta ve katepsin B stimülasyonu sonucu erken dönemde tripsin aktivitesi artmaktadır. Hiperkalsemi ve asit pH tripsinojen otoaktivasyonunu arttırmaktadır. Bu aktive olan enzimler, zimojen granülünden kaçmakta ve asinar hücreleri parçalayarak inflamatuvar mediatörlerin ve vasküler permeabiliteyi arttıran ajanların salınımına yol açmaktadır. Erken dönemde aktive olan tripsin kompleman sistemini aktive ederek nötrofil ve makrofajlardan serum ve pankreatik doku içerisine daha fazla tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), nitrik oksit ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına yol açmaktadır. Bu salgılanan faktörler, pankreasta ödem ve iskemiye neden olarak nekroza kadar giden geniş bir pankreatit spektrumuna yol açmaktadır. Bu inflamatuvar faktörler, ayrıca sistemik etkilere de sahip olup kapiller damarlardan sızıntıya, ateş ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Tüm bu olayların sonucunda pankreasta apoptozis ve nekroz ortaya çıkabilmektedir^[9]. Bu sitokinlerin mekanizmasının tam anlaşılması ile gelecekte yeni terapötik ajanların elde edileceği ümit edilmektedir.

PATOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ

Pankreatit sırasında görülen en hafif patolojik değişiklik pankreatik ödem olup daha sonra inflamatuvar hücreler tarafından intralobüler septaların infiltrasyonu, bir sonraki aşama olarak da pankreas ve komşu organlarda yağ nekrozu ortaya çıkmaktadır. En sonunda vasküler tromboz ve bütünlüğün bozulması sonucu pankreatik nekroz ve hemorajik infarktlar ortaya çıkabilmektedir^[10,11]. Pankreatitli hastalarda pankreasta, periton sıvısında ve kan dolaşımında artmış pankreatik enzimler

saptanmış olup, bu aktif enzimler pankreatitin multipl sistemik ve lokal komplikasyonlarından sorumludur.

Sıvı ve Elektrolit Değişiklikleri

Intravasküler volümden sistemik olarak ve retroperitona özellikle plazma şeklinde kayıp olmaktadır. Ayrıca, kusma ve nazogastrik dekompresyona bağlı olarak da sıvı elektrolit kayıpları olmaktadır. Hipokalsemi ve hipomagnezemi oldukça sık olup, hipoalbuminemi ve kalsiyumun yağ nekrozu olan alanlarda çökmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Kardiyovasküler Yetmezlik

Hipotansiyon, taşikardi, artmış periferik direnç ve düşük kardiyak "output" hipovolemiye bağlı olarak oldukça sık görülmektedir. Bazı şiddetli pankreatit olgularında sepsis ve hepatik sirozda olduğu gibi vazoaktif madde salınımına bağlı olarak, yüksek kardiyak "output" ve düşük periferik vasküler direnç de görülebilmektedir. Bu hastalarda intravasküler volümün yerine konulmasına rağmen hipotansiyon devam etmektedir.

Solunum Yetmezliği

Arteriyel hipoksemi sık görülen bir erken bulgu olup ilk 48 saat içerisinde hastaların yaklaşık %38'inde pO₂ < 66 mmHg olmaktadır. Akciğerlerde erken patolojik bulgu olarak; pulmoner konjesyon, mikrotelektaziler ve infarktlar görülmektedir. Pankreatitin yatışıyla beraber erken solunum yetmezliği de düzeltilmektedir. Fakat şiddetli pankreatit olgularında progresif pulmoner yetmezlik, infiltratlar ve plevral efüzyon ortaya çıkmaktadır. Pulmoner komplikasyonların temelinde abdominal distansiyon, diyafram elevasyonu ve pankreatik lesitinaz enzimine bağlı olarak pulmoner sürfaktanların içerisindeki lesitin oranının değişmesi düşünülmektedir.

Renal Yetmezlik

Genellikle hipovolemiye bağlı olarak renal yetmezlik ortaya çıkmakla beraber normovolemik hastalarda böbrek glomerüllerinde fibrin depositlerinin ve fibrinojenin çökmesiyle de oluşabilmektedir.

Splanknik Olaylar

Hipovolemiye bağlı olarak splanknik sirkülasyon bozulmakta ve mukozal iskemi ortaya çıkmaktadır. Şiddetli pankreatit olgularında

ilk 48 saat içerisinde gastrik intramukozal pH'da ciddi düşüş olmakta ve mortaliteyi belirlemektedir. Bağırsaklardaki hipoperfüzyon hasarı sonrası bağırsaklardan lenf nodlarına bakteriyel translokasyon olmakta ve daha sonra hematogen yolla bu bakteriler pankreasa da ulaşmaktadır^[12].

Koagülopati

Pankreatik proteolitik enzimlerin etkisi sonucu erken intravasküler tromboz, düşük trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi görülebilmektedir. Erken dönem değişiklikleri ciddi trombositoz ve hiperfibrinojenemi de takip edebilmektedir.

Lokal Etkiler

Intraabdominal komplikasyonlar olarak parolitik ileus ve duodenal veya biliyer obstrüksiyon gelişebilmektedir. Pankreatik enzimlerin salınımı sonucu serbest intraabdominal ve peripankreatik sıvı kolleksiyonları da oluşmaktadır. Hastaların %1-3'ünde psödokist gelişmekte, ciddi pankreatit olgularında pankreas ve pankreasa komşu dokuların harabiyeti sonucu sekonder infeksiyonlar meydana gelmekte %1-9 oranında genellikle enterik kökenli infekte pankreatik nekrozlar görülebilmektedir.

KLİNİK SEMPTOM ve BULGULAR

Pankreatit sırasında görülen semptom ve bulgular oldukça geniş olup, akut miyokardiyal ve intraabdominal olaylarla çok sık karışabilmektedir. Hastaların %80-85'inde karın ağrısı dominant semptom olup, %50 oranında çok şiddetli ve sırta vuran tarzdadır. Biliyer kolik sırasında görülen ağrıya nazaran daha şiddetli olup, zaman içerisinde artış göstermektedir. İkinci sıklıkta görülen semptom bulantı-kusma olup hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür. Fizik muayene sırasında hastalar genellikle huzursuz olup batın genelde distandü ve epigastrik dolgunluk mevcuttur. Her iki üst kadranda daha belirgin olmak üzere yaygın hassasiyet ve orta şiddetli defans mevcut olup, hemorajik pankreatitte flank bölgesinde gri renk değişimi "Grey-Turner Sign" ve göbek çevresinde "Cullen Sign" denilen gri renk değişimi görülebilir. Ayırıcı tanıda sıklıkla peptik ülserle ait komplikasyonlar, akut kolesistit, mezenterik vasküler oklüzyon, peritonit, miyokardiyal infarktüs ve pulmoner inflamasyon düşünülmelidir.

TANI

Laboratuvar Bulguları

Serum amilaz düzeyi en sık kullanılan tanı aracı olmakla beraber, akut pankreatitle başvuran hastaların %95'inde yüksek bulunmakta ve diğer intraabdominal patolojilerde de %5 oranında yüksek bulunabilmektedir. Perfore peptik ülser, biliyer litiazis, intestinal obstrüksiyon ve mezenterik infarktüs, serum amilaz düzeyinin yükseldiği en sık görülen diğer intraabdominal patolojilerdir. Yüksek serum lipaz düzeyi daha spesifik olmakla beraber ölçülmesi daha zordur. Hipokalsemi sık görülen bir bulgu olmakla beraber perfore peptik ülser olgularında da görülebilmektedir. C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), α -2-makroglobulin, α -1 antitripsin düzeyi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip parametreler olmakla birlikte rutin kullanıma girmemişlerdir^[13].

Radyografik Bulgular

Düz karın grafisinde %79'a varan oranda genellikle sol üst kadranda ince bağırsak "lo-op"u mevcuttur (sentinel loop). Kolelitiazis varlığını değerlendirmede abdominal ultrasonografi (USG) yol gösterici olmakla beraber erken dönemde gastrointestinal gazlardan dolayı pankreası değerlendirmede çok hassas değildir. Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) pankreası değerlendirmede daha hassas olmakla beraber erken dönemde veya orta şiddetli pankreatit olgularında çok fazla bilgi vermemektedir. Yine de en iyi görüntüleme metodu olarak %90'ın üzerinde sensitiviteye sahiptir. Akut pankreatitin ilk haftasında çok fazla rolü olmamakla beraber doğru tanı konulması ve pankreatitin şiddetinin belirlenmesi için öneriler de bulunmaktadır. İntravenöz kontrastlı dinamik BT, pankreatik hipoperfüzyonu ve nekrozu göstermesi açısından şiddetli pankreatit olgularının tedavisinde kritik rol oynamaktadır^[14-16]. Genellikle hastalığın 2. haftasında belirgin iyileşme göstermeyen olgularda, CRP > 210 mg/L olduğunda ve herhangi bir cerrahi girişim öncesi cerrahi tedavi planını ortaya koyması açısından önerilmektedir.

Parasentez

Pankreatitli olgularda peritoneal sıvının karakteri çok değişken olduğundan, çok ciddi gastrointestinal perforasyon veya infarkt şüp-

hesinin mevcut olmadığı durumlarda güvenirliliği çok düşüktür.

Diagnostik Laparotomi

Birçok hastada dikkatli klinik, radyografik ve biyokimyasal değerlendirme doğru tanıyı koydurmaktadır. Ancak %5 olguda diğer karın içi patolojiler ekarte edilemediğinde erken laparotomi gerekmektedir. Laparotomi sırasında karın içi tam olarak explore edilmelidir. Şayet kolelitiazis tespit edilmişse, orta şiddetli olgularda biliyer cerrahi güvenli olarak gerçekleştirilebilir. Şiddetli pankreatit olgularında sınırlı cerrahi yapılması daha güvenilirdir.

EVRELENDİRME

Şiddetli akut pankreatitin tanı ve tedavisinde en önemli basamak ödematöz pankreatit ile nekrotizan pankreatitin ayrımıdır. Pankreatitin şiddetini belirlemede prognostik kriterler ilk olarak 1976 yılında Ranson tarafından belirlenmiş olup 11 prognostik kritere bakılmıştır (Tablo 1)^[17,18]. Fakat bu kriterlerin uygulanabilmesi için 48 saat beklemek gerekmektedir. Üç ve 3'ün altında pozitif faktör varlığında, mortalite %1.2, majör morbidite %3.7 iken, 3'ten fazla pozitif faktör varlığında, majör morbidite ve mortalite oranı %62'ye çıkmaktadır. Daha sonra Imrie ve arkadaşları tarafından 8 kriterden oluşan Glaskow kriterleri olarak modifiye edilmiştir. "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE-II)" skorumu sistemi yoğun bakım hastaları için tarif edilmiş olmakla beraber pankreatit hastaları için de başarılı bir şekilde uygulanabilmiştir. Pankreatit skorlamasında çok mükemmel bir yöntem olmamakla beraber, hastanın yaşını ve komorbiditelerini (yandaş hastalıkları) değerlendirmeye alan sık kullanılan metodlardan biridir. Ağırlığı yaş ve komorbiditeye vermesinden dolayı, yaşlılarda şiddetli olmayan pankreatit olgularını, kötü prognoz sahip pankreatit olguları gibi göstermesi en önemli dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite pankreatitte kötü prognoz faktörlerinden biri olduğu için, "body-mass" indeksinin APACHE-II skoruna eklenmesiyle, pankreatit olgularında kullanılan APACHE "0" skoru elde edilmiş olup APACHE-II'ye göre daha fazla prediktif güce sahiptir. Pankreatitin şiddetini belirlemede Ranson kriterleri %75 sensitivite ve %68 spesifiteye sahipken, APACHE-II skoru %75 sensitivite ve %92 spesifiteye sahiptir^[19-22]. At-

Tablo 1. Akut pankreatitte Ranson kriterleri.

• Hasta kabulde
Yaş > 55
Beyaz küre sayısı > 16.000/mm ³
Glukoz > 200 mg/dL
LDH > 350 IU/L
AST > 250 U/L
• 48 saat içerisinde
Hematokritte düşüş > %10
BUN'da yükselme > 5 mg/dL
Kalsiyum < 8 mg/dL
Arteriyel pO ₂ < 60 mmHg
Baz açığı > 4 mEq/L
Tahmini sıvı sekestrasyonu > 6000 mL

LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre nitrojeni.

lanta sempozyumuna göre 3 veya daha fazla Ranson kriteri veya 8'in üzerinde APACHE-II skoru şiddetli pankreatit olarak tanımlanmıştır^[2].

Akut ödematöz pankreatit ve nekrotizan pankreatitin ayrımında; pankreatik ve peripankreatik nekrozu göstermesi açısından, kontrastlı dinamik BT altın standardı oluşturmaktadır. Ayrıca, nekroz varlığında bakteriyolojik inceleme için perkütan örnek alınmasına olanak sağlaması bir diğer avantajını oluşturmaktadır. Birçok pankreatitli hastada paralizik ileus geliştiği için nekrotizan pankreatitin tespitinde USG'nin çok fazla rolü yoktur. Lokal komplikasyonları göstermesi açısından BT en duyarlı metod iken, morbidite ve mortaliteyi belirlemede APACHE-II daha etkilidir.

Morfolojik, patofizyolojik, diagnostik veri ve klinik gözlemleri gözönüne alarak Ulm klasifikasyonuna göre akut pankreatit 4 farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir.

1. İnterstisyel-ödematöz pankreatit,
2. Nekrotizan pankreatit,
3. Pankreatik apse,
4. Pankreatik psödokist (Tablo 2)^[23].

İnfekte nekrozu olan pankreatitli hastalarda kardiyovasküler, pulmoner, renal yetmezlik, sepsis ve gastrointestinal (GI) kanama, steril nekrozu olan hastalara oranla daha sık görül-

Tablo 2. Akut pankreatitin prezentasyonu-Ulm klasifikasyonu.

İnterstisyel-ödematöz pankreatit	%70
Nekrotizan pankreatit	%21
Steril nekroz (%65)	
İnfekte nekroz (%35)	
Pankreatik apse	%3
Pankreatik psödokist	%6
Beger, Gastroenterology 1986;91:433	
Bittner/Beger, Digest. Dis. Sciences 1987;32:1082	

mektedir. Steril nekrozlu hastalarda pulmoner ve renal yetmezlik sıklıkla görülürken, infekte nekrozlu hastalarda sepsis ve multiorgan yetmezliği (MOF) daha sık görülmektedir.

Pankreatik parankimal nekrozun miktarına göre de diseke edilen nekrozun miktarı < 50 g ise fokal, 50-120 g ise genişletilmiş, 120-190 g ise subtotal nekroz olarak tarif edilmiştir.

Ödematöz pankreatit ile nekrotizan pankreatitin ayrımında CRP, LDH, α -1-antitripsin, α -2-makroglobulin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip diğer parametrelerdir, ancak birçok merkezde ölçümü yapılamamaktadır. Bu nedenle şu aşamada fazla kullanılmamaktadır.

TEDAVİ

Geçmişte akut pankreatitli hastaların büyük çoğunluğu yoğun bakım hakkında yeterli bilgi birikimi olmadığı için, kardiyovasküler ve solunum yetmezliği ile kaybedilirken, günümüzde pankreatik infeksiyon ve özellikle infekte nekroza bağlı olarak kaybedilmektedirler. Yoğun bakım üniteleri, organ spesifik destek vermeleri açısından akut pankreatitin tedavisinde anahtar rolü oynamaktadırlar^[24,25].

A. Nonoperatif Tedavi

Sıvı-elektrolit tedavisi: Akut pankreatitin tedavisinde intravasküler volümün hızlı ve etkin bir şekilde yerine konulması gerekmektedir. Üçüncü boşluğa olan sıvı kayıpları bazen aşırı miktarda olup, gecikmiş veya yetersiz sıvı tedavisi ile kendini böbrek yetmezliği şeklinde gösterebilmektedir. Ciddi sıvı resüsitasyonu yapılan hastalarda elektrolit dengesizlikleri gelişebilmekte, bu nedenle sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyumun yakın monitörizasyonu ve replasmanı gerekmektedir. Kan basıncının ve kardiyak "output"un düzeltilmesi bo-

zulmuş pankreatik mikrosirkülasyonu ve pankreatik nekrozu engelleyememektedir. Kolloidler plazma volümünün yerine konulmasında kristalloid solüsyonlara göre daha etkin olmasına karşın, taze donmuş plazma tranfüzyonunun etkinliği tartışmalıdır^[26-29].

Analjezi: Ağrı, sonucu etkilememekle beraber santral sinir sisteminin uyarılmasıyla pankreatik sekresyonları arttırmaktadır. Morfin ve benzeri opium türevleri oddi sfinkterinde basıncı arttırdığı için meperidin tercih edilmelidir^[11].

Beslenme desteği: Geçmişte hastaları aç bırakmak ve nazogastrik dekompresyon ile pankreasın dinlendirilmesi önerilmekte iken, yapılan çalışmalarda nazogastrik dekompresyonun etkinliği gösterilememiştir. Yine de kusmayı ve abdominal distansiyonu azaltması açısından birçok yazar tarafından önerilmektedir.

Akut pankreatitli hastaların birçoğu 5-7 gün içerisinde ağızdan beslenebilir duruma gelmektedir. Şayet 7-10 gün içerisinde halen ağızdan besleme yapılamıyorsa parenteral besleme düşünülmelidir. Son birkaç yıla kadar şiddetli pankreatit olgularında total parenteral nütrisyon (TPN) beslenme desteği için tercih edilen yöntem olarak kabul edilmiştir. Fakat TPN enteral mukozal atrofiyi engellemediği için bakteriyel translokasyona ve pankreatik infeksiyona yol açabilmektedir. Son yıllarda erken dönemde nazojejunal tüp ile beslenen hastalarda septik komplikasyonlara daha az rastlanıldığı, APACHE-II skorunda düşme olduğu ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve multipl organ yetmezliği (MOF)'nin de daha az oranda ortaya çıktığı saptanmıştır^[30-32].

Solunum desteği: Akut pankreatitli olgularında erken solunum yetmezliği görülebildiği için ilk 48-72 saat içerisinde 12 saatten daha sık olmamak kaydıyla arter kan gazının yakın takibi gerekmektedir. Progresif solunum yetmezliği durumlarında sıvı tedavisinin kısıtlanması ve diüretik tedavisine başlanması önerilmektedir. Şiddetli pulmoner yetmezlikte entübasyon ve pozitif ekspirum sonu basıncı (PEEP) ile mekanik ventilasyon başlatılmalıdır^[11].

Antibiyotik tedavisi: Şiddetli pankreatit olgularında, sekonder pankreatik infeksiyonun, sonucun en önemli belirleyicisi olması nedeniyle

le ölü dokuların bakteriyel ve fungal kolonizasyonunun engellenmesi gerekmektedir.

Akut pankreatitte 20 yılı aşkın süredir profilaktik antibiyotik kullanımı mevcut olup, geçmişte endikasyonu olmayan hafif olgularda verilmesine ve ayrıca, pankreas dokusuna geçiş göstermeyen yanlış antibiyotiklerin kullanılmasına bağlı olarak antibiyotik tedavisinin etkinliği gösterilememiştir. 1986 yılında kan-pankreas bariyeri tarif edilmiş olup sadece bazı antibiyotiklerin pankreas dokusuna ve özellikle nekroze dokuya geçişi olduğu tespit edilmiştir. Erken dönemde antibiyotik tedavisi başlanılmayan hastalarda %40-70 oranında pankreatik infeksiyon gelişmekte olup, bu infeksiyon genellikle ince bağırsaklardan ve koldan bakteriyel translokasyon ile olmaktadır. %60-70 oranında monomikrobiyal olup %75 oranında *Escherichia coli*, *Klebsiella* gibi enterik gram-negatif bakteriler ve yaklaşık %20 oranında stafilokoklar ve streptokoklar görülmektedir. Ancak %30 olguda polimikrobiyal tutulum tespit edilmiştir^[33-36].

Farmakokinetik çalışmalar; pankreatik infeksiyonlarda imipenem, siprofloksasin ve 3. kuşak sefalosporinlerin tek başlarına veya metronidazol ile birlikte en yüksek bakterisidal etkiye sahip olduğunu göstermiştir^[37].

Oral veya intravenöz antibiyotik kullanımı hususunda henüz bir fikirbirliği sağlanmamış olmakla beraber, tedaviye en az 2 hafta süreyle veya infeksiyonun yatışmasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Uzun süre antibiyotik tedavisi altında fungal kolonizasyonlarda artış olduğu için flukonazol eklenmesini öneren araştırmalar da mevcuttur^[38].

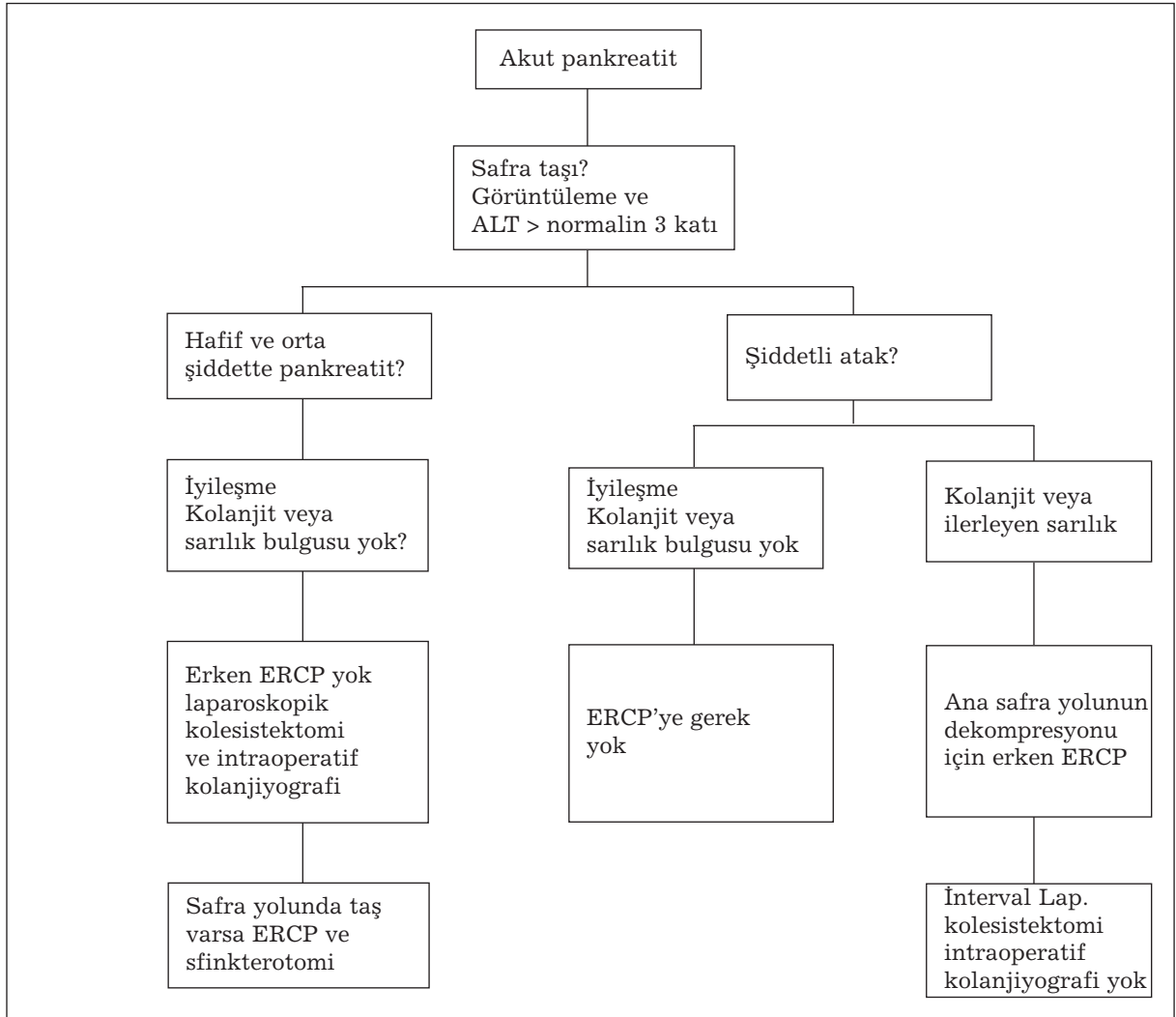
Periton lavajı: Akut pankreatite bağlı asit sıvısında toksik maddeler tespit edilmiş olup periton lavajı ile bu maddeler karın boşluğundan uzaklaştırılmaktadır. Birinci ve 2. pankreatit atağını geçiren hastalar ile 3 ve daha fazla prognostik kritere sahip hastalar periton lavajı için aday hastalardır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda bağırsak distansiyonu olduğundan lavaj kateteri yerleştirilirken, açık yöntemle karına girilmesi ve çok dikkatli olunması gerekmektedir. Genellikle 15 dakika içerisinde 2 L izotonik sıvı karına verildikten sonra, 30 dakika beklenilmesi ve daha sonra bu sıvının tekrar dışarı alınması önerilmektedir. Lavaj ilk 48 saat içerisinde başlatılmalı ve hastanın klinik

durumuna göre 48 saat-7 gün içerisinde sonlandırılmalıdır. Bu hastalarda yine solunum problemler sık olduğundan, lavaj sırasında dikkatli olunması ve gerekirse lavaj sıvısının miktarının azaltılması veya karın içerisinde kalış süresinin kısaltılması gerekmektedir. Periton lavajı ile erken dönemde klinik durumda belirgin düzelleme saptanmakta ve erken dönem ölümlerde belirgin azalma olmaktadır. Lavaj süresi 2-4 gün arasında olduğunda, geç dönem infeksiyonlarda azalma olmadığı için mortalitede anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Buna karşın 3-4 prognostik kritere sahip hastalarda, 7 gün süreyle lavaj uygulandığında, pankreatik sepsise bağlı ölümlerde %13'ten %5'e düşüş; 4'ten fazla prognostik kriteri olan hastalarda uzun süreli lavaj uygulandığında, pankreatik sepsise bağlı ölümlerde %30'dan %7'ye düşüş olduğu gösterilmiştir^[11,39,40].

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP): Safra taşları ve alkol tüm pankreatit olgularının %70-80'ini oluşturmaktadır. Geçmişte lipaz/amilaz oranının 2'den büyük olması alkolik pankreatiti düşündürmekte ise de yakın zamanda yapılan çalışmalar bu oranın pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu göstermiştir^[41]. Alanin aminotransferaz (ALT) değerinin 3 kat ve daha fazla yükselmesinin %95 oranında pozitif prediktif değer ile biliyer pankreatit tanısı koydurduğu gösterilmiştir^[42].

Leicester'dan bildirilen bir çalışmada, 2'den fazla glaskow kriteri pozitif olan hastalar şiddetli pankreatit olarak kabul edilip, ilk 72 saat içinde ERCP yapıldığında, pankreatite bağlı komplikasyonlarda %61'den %12'ye düşüş tespit edilmiş olup mortalitede belirgin değişiklik saptanmamıştır^[43]. Hong Kong'dan bildirilen başka bir çalışmada, ilk 24 saat içinde ERCP yapıldığında biliyer sepsiste %54'ten %13'e düşüş tespit edilirken, pankreatitin lokal ve sistemik komplikasyonlarında ve mortalitede anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir^[44].

Hafif pankreatitli olgularda safra yollarındaki taş büyük oranla düştüğü için ERCP'ye gereksinim yoktur. Ancak biliyer obstrüksiyonu düşündürülen kolanjit, uzamış sarılık, bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) değerlerinde sebat eden yükseklik durumlarında preoperatif ERCP ve safra yollarında taş varlığında sfinkterotomi önerilmektedir. Biliyer obstrüksiyon



Şekil 2. Biliyer pankreatit ve ERCP.

ALT: Alanin aminotransferaz, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

düşünülmemeyen olgularda elektif kolesistektomi sırasında intraoperatif kolanjiyografi önerilmektedir (Şekil 2)^[45].

Ayrıca, nedeni bulunamayan idiyopatik olduğu düşünülen pankreatit olgularında da elektif koşullarda ERCP yapılması önerilmektedir.

Gastrik ve pankreatik sekresyonların önlenmesi: Gastrik asit salgısını azaltmak ve antiülser tedavi açısından, simetidin ve ranitidin önerilmektedir. Pankreatik sekresyonları azaltmada glukagon, kalsitonin ve somatostatinin belirgin bir etkinliği gösterilememiştir.

Sitokin tedavisi: IL-1 reseptör antagonistlerinin fare deneylerinde mortaliteyi azalttığı

gösterilmiştir^[46]. “Platelet Activating Factor Antagonist (Lexipafant)”in organ disfonksiyonunu ve inflamatuvar cevabı bir miktar azalttığı gösterilmiş olmakla beraber henüz deney aşamasındadır^[47].

B. Cerrahi Tedavi

Nekrotizan pankreatit: Günümüzde pankreatite bağlı ölümlerin %80'i, pankreatik nekrozun infeksiyonuna bağlı septik komplikasyonlar sonucunda olmaktadır. Akut pankreatitte %7-12 oranında pankreatik infeksiyon olmakta ve pankreatik nekroz varlığında %30-70 oranında infekte nekroz gelişmektedir. İnfeksiyon kaynağı genellikle enterik kaynaklı gram-negatif bakteriler olup ilk haftanın sonunda

%24, 2. haftanın sonunda %36 ve 3. haftanın sonunda %71 oranında bakteriyel kontaminasyon gelişmektedir. Perkütan iğne aspirasyonu ile 6. günden sonra pankreatik nekrozda bakteri gösterilebilmektedir^[35]. Nekroz sadece pankreatik dokuda değil peripankreatik dokuda da olabilmektedir. İnfekte nekroz varlığında mortalitenin steril nekrozdan daha fazla olmasına karşın bazı steril nekroz olgularında da multiorgan yetmezliği görülebilmektedir.

Akut pankreatitli olgularda 3 hafta sonra %6 oranında pankreatik psödokist ve 4-6 hafta sonra %3 oranında pankreatik apse gelişebilmektedir. Bakteriyojoli genellikle infekte nekroz ile aynıdır^[48].

İnfekte nekroz varlığında cerrahi tedavi şart olup sepsis ve multiorgan yetmezliği durumunda, nekroz infekte olsun veya olmasın cerrahi tedavi önerilmektedir^[49-51]. Şiddetli akut pankreatitte cerrahi tedavi endikasyonları aşağıdaki gibi sayılabilir;

1. Sebat eden akut karın bulguları,
2. İnfekte nekroz,
3. Pankreatik apse,

4. En az 72 saatlik yoğun bakım tedavisine rağmen multiorgan yetmezliği gelişen steril nekroz olguları,

5. Sebat eden ve artan lokal komplikasyonlar;

- Masif intraabdominal kanama,
- Bağırsak perforasyonu,
- Portal ven trombozu.

Nekroz steril kaldığı ve sistemik sepsis ortaya çıkmadığı sürece şiddetli akut pankreatit olgularının %30-60'ı cerrahi tedavi yapılmadan iyileşmektedir. Bu durumda erken ve uygun antibiyotik tedavisinin önemi ortaya çıkmaktadır^[50,52].

Bir diğer önemli soru, cerrahi girişimin ne zaman yapılacağı olup bazı yazarlar tarafından erken girişim önerilmekle beraber, çoğunlukla maksimum yoğun bakım tedavisi altında hastanın genel durumunda bozulma başladığında, nekrozun infekte veya steril olmasına bakılmaksızın ameliyata alınması ve nekroz steril kaldığı sürece 2. haftaya kadar bekleyip nekroza ait demarkasyon hattı oluştuktan sonra hastanın ameliyata alınması önerilmektedir^[49].

Cerrahi tedavi olarak 3 çeşit yaklaşım önerilmektedir^[53]. Finger fraktür ile künt debridman sonrası;

1. Kapalı "sump" veya "suction" drenaj gerektiğinde tekrar ameliyat^[49],

2. Açık veya yarı açık "packing" ve planlı relaparotomi^[54-56],

3. Küçük omentumun sürekli olarak lavaj ile yıkanması^[3].

Debridman sonrası ciddi hemostaz yapılması ve debridman sırasında majör vasküler ve intestinal yapılara zarar verilmemesi gerekmektedir^[49-51].

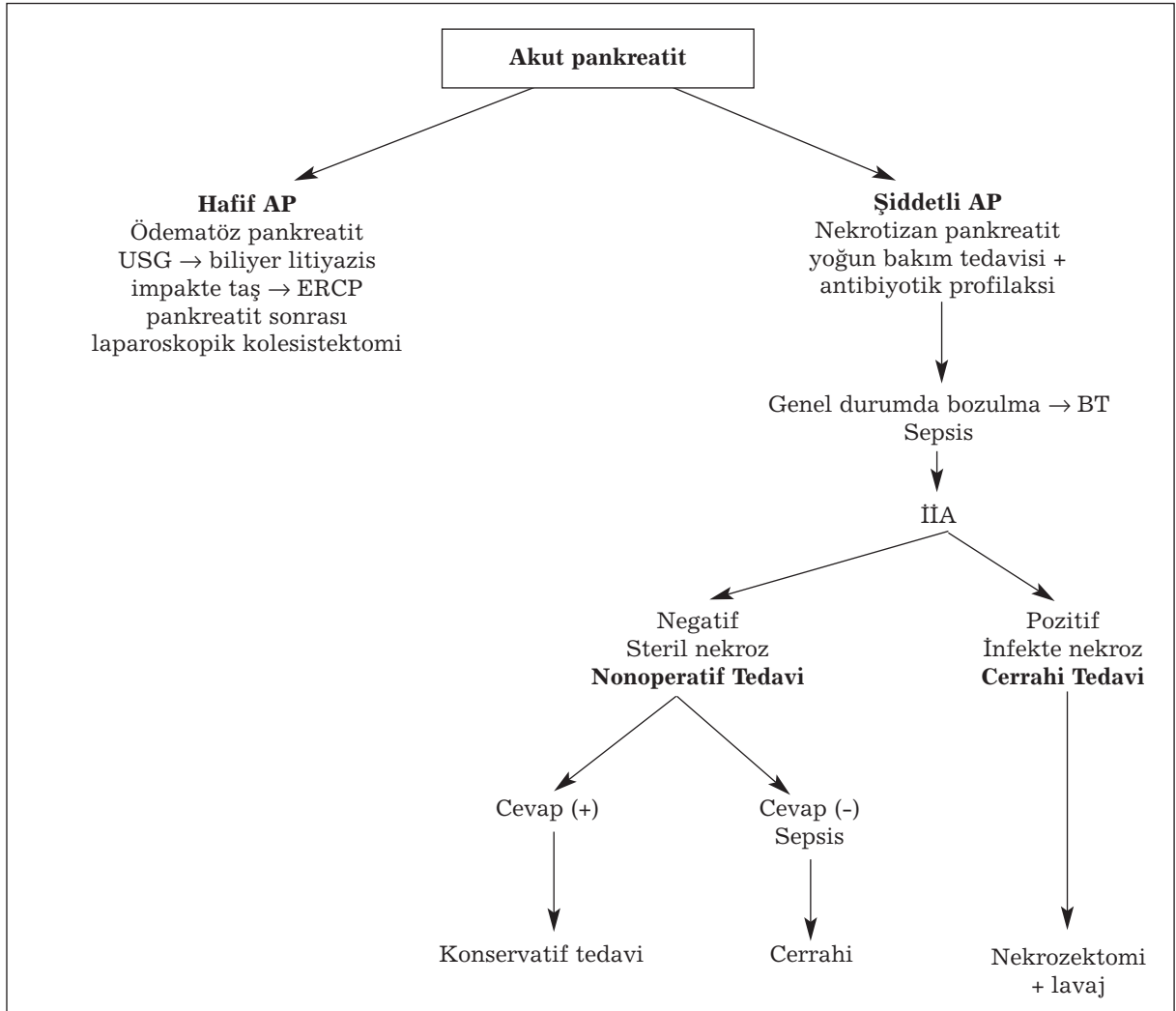
Geçmişte parsiyel veya total pankreatik rezeksiyon uygulanırken günümüzde terk edilmiştir^[56,57]. Bunun nedeni olarak; nekrozun sadece pankreasa sınırlı kalmayıp, peripankreatik dokuları da tutması, ameliyat sırasında ölü dokuların ayrımının tam olarak yapılamaması ve sağlam dokularında çıkarılması sonucu; pankreatik ekzokrin, endokrin yetmezliklerin ortaya çıkması ve duodenopankreatektomi sırasında sağlam olan duodenumun da çıkarılmış olması, bu tür bir ameliyatın %30 oranında mortaliteye sahip olması ileri sürülmektedir.

Debridman sonrası açık "packing" yöntemi %15-20 oranında enterik fistüle neden olduğu için günümüzde daha az kullanılmakta olup ancak hemostazın sağlanamadığı durumlarda kullanılmaktadır^[54-56].

Tercih edilen yöntem, küçük omentum içerisine kalın tek veya çift lümenli kateterler yerleştirilerek sürekli olarak 2 L/saat şeklinde diyaliz sıvısı ile yapılması ve hastanın genel durumu düzeldiğinde lavaj miktarının progresif olarak azaltılmasıdır. Nekrozektomi sonrası ortalama %50 oranında ekzokrin ve endokrin yetmezlik gelişebilmektedir. Nekrotizan pankreatitin cerrahi tedavisi sonucu yaklaşık %20 oranında pankreatik fistül, %2-3 oranında biliyer fistül, %10 oranında enterokütan fistül, %15 oranında yara enfeksiyonu ve %15 oranında kanama şeklinde komplikasyonlar görülebilmektedir^[58].

Nekrotizan pankreatitte önerilen güncel tedavi Şekil 3'te gösterilmektedir.

Biliyer cerrahi: %80 hastada hafif şiddetli pankreatit olup bu grupta erken dönemde (ilk 7 gün) pankreatitin seyrini bozmaksızın biliyer



Şekil 3. Akut pankreatitin güncel tedavisi.

AP: Akut pankreatit, **USG:** Ultrasonografi, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **İİA:** İnce iğne aspirasyonu, **ERCP:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

cerrahi yapılabilir. Şiddetli pankreatit varlığında ilk 48 saat içerisinde biliyer cerrahi yapılması %82 oranında morbidite, %47 oranında mortaliteye sahip iken, pankreatit yatıştıktan sonra biliyer cerrahi yapıldığında morbidite %18, mortalite %11'e kadar düşmektedir. Biliyer cerrahi için önerilen zaman pankreatit yatıştıktan sonra veya en az 8-12 hafta sonrasıdır^[59].

PANKREATİK PSÖDOKİST

Akut veya kronik pankreatit, pankreatik travma veya pankreatik kanal tıkanıklığına bağlı olarak pankreas içerisinde veya komşuluğunda gelişen, içerisinde yüksek oranda amilaz enzimi içeren nonepitelize duvar ile kaplı sıvı

kolleksiyonu olup pankreatit sürecinde %1-3 oranında gelişir. Abdominal BT'de oval veya yuvarlak görünümde olup, %30 oranında kendiliğinden iyileşir^[2]. Pankreatit sonrası gelişen akut sıvı kolleksiyonlarından ayırımı iyi yapılmalıdır. Şiddetli pankreatit olgularından sonra %50 oranında pankreas çevresinde akut sıvı kolleksiyonları oluşur ve bunların %50'si kendiliğinden kaybolur. Duvarında granülasyon dokusu olmadığı için düzensiz şekilde olup, pankreatik inflamasyona seröz veya eksüdatif reaksiyon olarak gelişir. Pankreatik kanalla ilişkisi olmadığı için yüksek oranda pankreatik enzim içermezler. %10-15 oranında 3 haftadan daha fazla sebat edip etrafında kapsül gelişerek psödokiste dönüşebilirler.

İyileşme göstermeyen pankreatit ataklarında, amilaz değerinin sürekli yüksek sebat ettiği durumlarda veya pankreatit sonrası epigastrik bölgede ağrı, kitlenin sebat ettiği durumlarda psödokist oluşumu akla gelmelidir. Tanıda USG %75-90 sensitiviteye sahipken, BT %90-100 sensitiviteye sahiptir. Pankreasta %10 oranında neoplastik kistler görüldüğü için malignansi ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. Aspirasyon sıvısında CEA ve CA-125 yüksekliği malignansiyi akla getirmelidir. CA-19-9 akut ve kronik pankreatitte yüksek bulunabilir. Psödokist sıvısında amilaz düzeyinin yüksek olması yine ayırıcı tanıda kullanılabilir^[60,61]. 4 cm'nin altındaki kistlerin %90'ı, 6 cm'nin üzerindeki kistlerin %20'si kendiliğinden kaybolabilmektedir. Geçmişte 6 cm'nin üzerinde olup 6 haftadan fazla sebat eden psödokistlerin drene edilmesi önerilirken, günümüzde drenaj endikasyonları^[62];

1. Kistin semptomatik olması,
2. Zaman içerisinde büyüme göstermesi,
3. İnfeksiyon, kanama, rüptür ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlara yol açması,
4. Malignansi şüphesi, şeklinde değişmiştir.

Tedavi yöntemi olarak perkütan drenaj, transendoskopik yaklaşım ve cerrahi şeklinde 3 çeşit tedavi seçeneği mevcuttur. Tedavi şekline hastanın genel durumu, kistin çapı, sayısı, lokalizasyonu, pankreatik kanal ile olan ilişkisi, infeksiyon varlığı ve malignansi şüphesinin olup olmamasına göre karar verilmelidir. Genel durumu kötü hastalarda, immatür ve infekte psödokistlerde perkütan kateter tedavisi ilk tercih olmalıdır. İntrakistik kanama ve pankreatik asit varlığında uygulanmamalıdır. Matür kistlerde endoskopik transpapiller drenaj, transenterik drenaj ilk seçenek olmalıdır. Multipl psödokist, dev psödokist varlığında ve malignansi şüphesi varlığında cerrahi tedavi (eksternal drenaj, internal drenaj: kistogastrostomi; kistoduodenostomi; kistojejunostomi, eksizezyon) ilk seçilecek tedavi yöntemi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis: Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985;89:683-5.

2. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
3. Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotising pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:207-12.
4. Gorelick FS. Acute pancreatitis. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995:2064-90.
5. Sarles H, Bernard JP, Johnson C. Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis. *Ann Rev Med* 1989;40:453-68.
6. Marks IN, Bank S. Chronic, chronic relapsing and calcific pancreatitis. In: Bochar HL (ed). *Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985:4020-40.
7. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853-61.
8. Fung HS, Tsiolos GG, Sarr MG. ERCP induced acute necrotising pancreatitis: Is it a more severe disease? *Pancreas* 1997;15:217-21.
9. Karre S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *The Surgical Clinics of North America* 1999;79:699-710.
10. Lerch M, Adler G. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Dig Surg* 1994;11:186.
11. Ranson JHC. Acute pancreatitis. In: Zinner MJ (ed). *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton & Lange, 1997:1899-915.
12. Winsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2000;24: 664-72.
13. Wilson C, Heads A, Schein A, et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-81.
14. London N, Leese T, Lavelle JM, et al. Rapid-bolus contrast enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: A prospective study. *Br J Surg* 1991;78:1452-6.
15. Balthazar E, Freeny PC. Contrast enhanced computed tomography in acute pancreatitis: Is it beneficial or harmful? *Gastroenterology* 1994;106:259-62.
16. Foitzik T, Bassi D, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1993;106:207.
17. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654-62.
18. Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Obstet Gynecol* 1976;143:209-19.
19. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201-5.

20. Wilson C, Heath D, Imrie C. Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260-4.
21. Johnson CD, Toh S, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis. *Pancreatic Disease: Towards the Year 2000*. 2nd ed. London: Springer-Verlag, 1998:31-9.
22. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1990-7.
23. Beger HG. Surgery in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991;38:92-6.
24. Carter DC. Acute pancreatitis: The value of life. *Br J Surg* 1993;80:1499-500.
25. Sigurdsson G. Intensive care management of acute pancreatitis. *Dig Surg* 1994;11:231.
26. Banks P. Acute pancreatitis: Conservative management. *Dig Surg* 1994;11:220.
27. Klar E, Messmer K, Warshaw A, Herfarth C. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990;77:1205.
28. Knol J, Inman M, Strodel W, Eckhauser F. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res* 1987;43:387.
29. Caschieri A, Wood JRG, Camming SE, Meehan Cr. Multicenter clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987;74:907-11.
30. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos C. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: Results of a randomised prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665.
31. Windsor A, Kanwar S, Li A, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431.
32. Eatok F, Steven A, Imrie C, Carter C. Phase I study of early nasogastric feeding in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998;85:10.
33. Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986;91:433.
34. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987;93:1315.
35. Rau B, Pralle U, Mayer JM, et al. Role of ultrasonographically guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998;85:179.
36. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute pancreatitis: A meta analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
37. Powel J, Miles R, Siriwardena A. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998;85:582.
38. Laws HL, Kent RB. Acute pancreatitis: Management of complicating infection. *Am Surg* 2000;66:145-52.
39. Mayer A, McMahon M, Corfield A, et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1985;312:99.
40. Platell C, Cooper D, Hall JC. A meta-analysis of peritoneal lavage for acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:689-93.
41. Pezzilli R, Billi P, Miglioli M, et al. Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in the assessment of etiology and severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:1265-9.
42. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameter: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1863-6.
43. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979-83.
44. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228-32.
45. Mergener K, Baillie J. Endoscopic treatment for acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:601-13.
46. Norman J, Franz M, Fink G, et al. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995;221:625.
47. Meldrumd, Cleveland J, Moore E, Patrick D, Banerjee A, Harken A. Adaptive and maladaptive mechanisms of cellular priming. *Ann Surg* 1997;226:587.
48. Bittner R, Block S, Büchler M, et al. Pancreatic abscess and infected necrosis: Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987;32:1082-7.
49. Rattner DW, Legermate DA, Lee MJ, et al. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992;163:105-10.
50. Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19-25.
51. Imrie CW. Surgical management of necrotizing pancreatitis: Indications for surgical management. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW (eds) *The Pancreas*. Oxford: Blackwell Scientific, 1998:557-61.
52. Rau B, Pralle U, Uhl W, et al. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995;181:279-88.
53. Rau B, Uhl W, Büchler M, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997; 21:155.
54. Bradley E. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1988;206:542.

55. Sarr M. Planned re-operative necrosectomy/debridement for necrotizing acute pancreatitis with delayed primary closure. *Dig Surg* 1994;11:252.
56. Alexandre JH, Guerrieri MT. Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:369-77.
57. Nordback IH, Auvinen OA. Long term results after pancreas resection for acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1985;72:687-9.
58. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *The Surgical Clinics of North America* 1999;79:783-800.
59. Schacter P, Peleg T, Cohen O. Interval laparoscopic cholecystectomy in the management of acute biliary pancreatitis. *HPB Surg* 2000;11:319-22.
60. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, et al. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts: A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 1993;217:41-7.
61. Steinberg M, Gelfard R, Anderson K, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19.9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:343-9.
62. Pitchumani CS, Agarwal N. Pancreatic pseudocysts. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:615-39.