



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**ACİL SERVİSE İLAÇ ENTOKSİKASYONU İLE BAŞVURAN
HASTALARDA AKUT PANKREATİT**

(RETROSPEKTİF)

(2011-2019)

Dr. Fırat EKİN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2019



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**ACİL SERVİSE İLAÇ ENTOKSİKASYONU İLE BAŞVURAN
HASTALARDA AKUT PANKREATİT**

(RETROSPEKTİF)

(2011-2019)

Dr. Fırat EKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cahfer GÜLOĞLU

DİYARBAKIR-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum; çalışma disiplini ve hoşgörülerini ile kendime örnek aldığım her zaman her konuda desteklerini benden esirgemeyen başta Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Cahfer GÜLOĞLU'na, tezimin hazırlanmasında, değerlendirilmesinde, istatistik programının yapımında zaman ayırarak tecrübelerini paylaşan Prof. Dr. Murat ORAK'a ve Prof. Dr. Mehmet ÜSTÜNDAĞ'a, eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Recep DURSUN, Doç. Dr. Mustafa İÇER, Dr. Öğrt. Üyesi Hasan Mansur DURGUN ve Doç. Dr. Ercan GÜNDÜZ'e teşekkür ederim.

Hastanede birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve özellikle Dr. Ramazan YİĞİT'e, kliniğimizdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma, bilgi işlem uzmanımız Cengiz BARDAKÇI'ya, sekreterimiz Tahsin ZENGİN'e teşekkür ederim

Asistanlık sürecim boyunca desteğini esirgemeyen ve her daim yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Fırat EKİN-DİYARBAKIR-2019

ÖZET

Akut pankreatit(AP) karın ağrısı ve amilaz veya lipaz gibi enzimlerde yükselmeye seyreden pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır. Bazen tanınmadığı veya ölüm sonrası tanı konduğu için gerçek insidansı bilinmiyor ama akut pankreatit insidansının 5-35/100.000 olduğu kabul edilir. Avrupa ve özellikle İskandinav ülkelerinde alkol nedeniyle insidans artmaktadır. Teşhis ve tedavi olanaklarının artması ile mortalite azalmaktadır.(özellikle nekrotizan pankreatit de). Mortalitenin en büyük sebebi: ilk iki haftada SIRS(sistemik inflammatory response syndrome) ve organ yetersizliği, iki haftadan sonra ise sepsis ve diğer komplikasyonlardır.

İlaça bağlı pankreatit, akut pankreatit etyolojisinin % 0.1-2'sini oluşturmaktadır. Her ne kadar ilaca bağlı pankreatit sıklıkla hafif-orta şiddetli görülsede literatürde ciddi hatta ölümcül seyreden vakalar tanımlanmıştır.

Bu çalışmada 2011-2019 yılları arasında acil servise ilaç entoksikasyonu ile başvuran 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 40 hastanın 18' erkek, 22' si kadındı. Yaş ortalaması $30,33 \pm 19,07$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların 20'sinde komplikasyon gelişmişti. 8'i ölmüş, 32'si taburucu olmuştu. Mortalite oranı %20''idi. Antibiyotik kullanımının mortalite üzerine etkisi görülmedi. Kreatinin yüksekliği mortalite ile ilişkiliydi. En çok zehirlenme nedeni parasetamol ve organofosfat olarak görüldü. Organofosfat zehirlenmesi olan hastaların prognozu kötüydü. İlaç entoksikasyonu ile başvuran hastalarda akut pankreatit sık görülmektedir. Yüksek morbiditesi ve mortalite nedeniyle entoksikasyonlu hastalarda akut pankreatit araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: akut pankreatit, ilaç entoksikasyonu

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory disease of the pancreas with abdominal pain and elevated enzymes such as amylase or lipase. The actual incidence is sometimes unknown because it is sometimes unrecognized or diagnosed post mortem, but the incidence of acute pancreatitis is considered to be 5-35 / 100,000. The incidence is increasing due to alcohol in Europe and especially Scandinavian countries. Mortality decreases (especially in necrotizing pancreatitis) with increasing diagnostic and therapeutic options. The major causes of mortality are SIRS (systemic inflammatory response syndrome) and organ failure in the first two weeks and sepsis and other complications after two weeks.

Drug-induced pancreatitis accounts for 0.1-2% of the etiology of acute pancreatitis. Although drug-induced pancreatitis is frequently mild to moderate in severity, severe or even fatal cases have been described in the literature.

In this study, 40 patients who were admitted to the emergency department with drug intoxication between 2011-2019 were evaluated retrospectively. Of the 40 patients, 18 were male and 22 were female. The mean age was 30.33 ± 19.07 years. Complications developed in 20 patients. Eight of them died, 32 of them were discharged. Mortality rate was 20%. There was no effect of antibiotic use on mortality. High creatinine level was associated with mortality. The most common cause of poisoning was paracetamol and organophosphate. The prognosis of patients with organophosphate poisoning was bad. Acute pancreatitis is common in patients presenting with drug intoxication. Acute pancreatitis should be investigated in patients with intoxication because of high morbidity and mortality.

Key words: acute pancreatitis, drug intoxication

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. TANI VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. ETYOLOJİ.....	5
2.4.PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.5. BELİRTİ BULGULAR.....	14
2.6. TANI.....	15
2.7. TEDAVİ.....	19
2.8. PROGNOZ.....	20
3.GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	24
5. BULGULAR.....	25

6. TARTIşMA.....36

7. SONUÇ.....45

8. KAYNAKLAR.....46



KISALTMALAR

AP	: Akut Pankreatit
APACHE	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
CTS	: Computer Tomografi Severity Index
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ADR	: Advers Drug Reaction
M. Ö.	: Millattan Önce
PAF	: Platelet Activation Factor, Trombosit Aktive edici Faktör
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ARDS	: Acut Respiratuar Distres Sendromu
GİS	: Gastronintestinal Sistem
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
ACE	: Angiotensin Converter Enzim
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
GLP	: Glucagon-Like Peptide
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
HAPS	: Harmless Acute Pancreatitis Score

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Akut Pankreatitte Etyolojik Nedenler

Tablo-2. Pankreatit Oluşum Mekanizmaları

Tablo-3. Akut Pankreatitle İlişkili İlaçlar, İlaç Sınıfları Ve Diğer Ajanlar

Tablo-4. Amilaz Ve Lipaz Yükseliği Nedenleri

Tablo-5. Balthazar Sınıflaması

Tablo-6. Ranson Kriterleri

Tablo-7. Modifiye Glaskow (Imrie) Puanlama Sistemi

Tablo-8. APACHI II Kriterleri

Tablo-9. Atlanta Sempozyumu Kriterleri

Tablo-10. 2012 Yılında Revize Edilen Atlanta Sınıflandırılması

Tablo-11. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

Tablo-12. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Hastanede Kalış Süresine Göre Dağılımı

Tablo-13. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Psikiyatrik Hastalık Öyküsü, Komorbid Hastalık, Eğitim Durumu, Kullandığı İlaçlar Ve Tedavide Antibiyotik Kullanma Parametrelerine Göre Karşılaştırılması

Tablo-14. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Komplikasyon Gelişimi, Pankreatit Şiddeti Ve Çoklu İlaç Alımı Parametrelerine Göre Karşılaştırılması

Tablo-15. Sağ Kalan Ve Ölen Hastaların Labaratuar Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo-16. Hastaların Takip Edildiği Kliniğe Göre Dağılımı

Tablo-17. Hastaların Aldığı İlaçlar Ve Klinik Seyirleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 230.000 hastaneye yatış nedenidir(1).Hafif akut pankreatit <% 1'lik bir mortalite taşırken şiddetli pankreatit için ölüm oranları %30'a kadar çıkabilir(2). İlaçlar, akut pankreatit olaylarının% 0.1-2'sinden sorumludur. İlacın neden olduğu pankreatit vakalarının çoğunluğu hafif ila orta derecededir; ancak ağır ve hatta ölümcül vakalara da neden olabilir. İlacın neden olduğu akut pankreatitin yönetimi suçlu ajanın geri çekilmesi ve destekleyici bakımın yapılmasını içermektedir. Suçlu ajan olan bir ilacın belirlenememesi kritik gecikmelere neden olacaktır. İlaça bağlı pankreatitin önlenmesi, kullanımlarını pankreatit gelişimine bağlayan en güçlü kanıtlara sahip olan güncel bir bilgi gerektirir. İlacın neden olduğu pankreatitin kesin mekanizmaları konusunda tartışmalar mevcuttur ve son yıllarda bununla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

Bu çalışmada amaç acil servise ilaç entoksikasyonu ile başvuran hastalarda gelişen akut pankreatiti tanıma ve özellikle hastaların hangi ilaçları aldıktan sonra akut pankreatite neden olduğunu ortaya koymaktır. Çalışmanın sonunda elde edilecek sonuçlara göre de akut pankreatite neden olma potansiyeli olan ilaçlar hakkından bilgi sahibi olma; klinisyenlerin hastaları uygun şekilde teşhis etmeleri ve tedavi etmeleri konusunda yardımcı olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Akut pankreatit çok eski zamanlardan beri bilinen bir hastalıktır. İlk olarak M.Ö.300’ lerde Herophilus tarafından pankreas organı tanımlanmış ve bundan yaklaşık 400 yıl sonra Rufus tarafından bu organ “pankreas” olarak adlandırılmıştır (10).

1579’da Pare tarafından ilk kez akut ve kronik pankreatit tanımı yapılmıştır. 1856’da Claude Bernard pankreatik kanala safra reflüsünün akut pankreatite neden olabileceğini öne sürmüştür (11). 1887’de Friedreich alkol ile akut pankreatit arasındaki ilişkiden söz etmiştir (12). 1901’de Opie ve arkadaşları, ortak safra kanalına düşen taşların pankreatik kanalı tıkayarak pankreatite neden olduğunu ortaya koymuştur (13).

1974’te Ranson ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarla şiddetli hastalık geçiren pankreatit hastaların erken tanınmasını sağlayacak bir prognostik skorlama sistemini tanımlamışlardır (14). 1980’lerde kritik hastaları değerlendirmek amacıyla Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) kullanılmaya başlayan başka bir prognostik skor sistemi olmuştur (15). 1990’ların başında Emil J. Balthazar ve arkadaşları tarafından geliştirilen, Bilgisayarlı Tomografi Şiddet İndeksi (CTSI) ise akut pankreatit şiddetini belirlemek için kullanılan bir evreleme sistemidir (16).

1992’de yapılan Atlanta Sempozyum’unda; pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak tanımlanmıştır (17). 2012 yılında akut pankreatit sınıflandırılması çalışma grubu tarafından Atlanta kriterleri revize edilmiştir (18).

2.2. TANI VE EPİDEMİYOLOJİ

Akut pankreatit pankreasın akut inflamasyonudur. Hastalığının hafif bir şekli olan ödematöz pankreatitten ağır bir klinikle seyreden nekrotizan pankreatite kadar farklı şiddette patolojik değişikliklerle seyreder. Bu nedenle hastalığının prognozu da oldukça değişkendir. Olguların %85-90'ında ödematöz interstisyel enflamasyonun neden olduğu hafif ve kendini sınırlayan pankreatit atağı, %10-15'inde ise ağır pankreatit hastalığı gelişir(3). Şiddetli pankreatitte mortalitesi yüksek lokal veya sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Genellikle ilaç kullanımının akut pankreatit nedenlerinin% 2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Özellikle bu etiyojolojiyi teşhis etmedeki zorluklar için tanının hafife alınabileceği belirtilmelidir. Genel insidans, farklı çalışmalarda zamanla artış eğilimi göstererek% 0,1 ila 2 arasında değişmektedir.(4)

İlaça bağlı pankreatit insidansı hakkında üç bilgi kaynağı vardır: akut pankreatit ile ilgili klinik çalışmalardan veriler, tıbbi dergilerde yayınlanan bireysel veya seri vaka raporları ve farmakovijilans veritabanlarından spontan raporlar üzerine veriler, başka bir olası kaynak; yeni ilaçların klinik testlerinden elde edilen veriler.

Farmakovijilans veritabanlarına ve yayınlanmış vaka raporlarına bildirilen vakaların sayısı o kadar hızlı bir şekilde artmaktadır ki herhangi bir sayı basılmayı başardığı zaman eskimiş olacaktır. Lancashire ve arkadaşlarına göre, DSÖ Advers İlaç Reaksiyonları(ADR) veritabanında 1968'den 1993'e kadar 529 farklı ilacın yol açtığı şüpheli 2.479 ölüm listelenmiştir. İlaça bağlı pankreatit vakalarının 1968'den 1999'a kadar Advers İlaç Reaksiyonları Komitesine bildirildiği belirtilmiştir(50), zaman içinde artan sayıda rapor ve kadınların baskınlığını göstermişlerdir ancak toplam akut pankreatit insidansındaki ilaca bağlı pankreatit oranının tahmin edilmesi açıkça zordur. Analiz edilen vakalar arasında% 9'luk ölüm oranı en ağır vakaları bildirme eğilimi gösterirken hafif ila orta dereceli vakaların çoğunluğu bildirilmemiştir. Öte yandan belirli bir ADR'ye neden olduğu bilinen bir ilacın daha sık bildirilmesinden dolayı bilgi yanlışlığı, spontan raporlamanın geçerliliğini sınırlamaktadır. Bir İngiliz literatür taramasında Medline araştırması 1955 ile 2006

arasında 120 şüpheli ilaçla 1.214 vaka bildirimi ortaya koydu (51). Bu kaynaklardan ilaca bağlı pankreatit insidansını tahmin etmenin zayıflığı, riskin iyi bilindiği düşünülen eskilerden ziyade yeni ADR'leri tanımlayan vaka raporlarının tercihli yayınlanmasında daha çekici etkenlerdir.

Akut pankreatit etiyolojisi ve mortalitesinin araştırıldığı 2002'de yayınlanan Gullo ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada ilaçların neden olduğu vakaların oranı neredeyse yok denecek kadar azdı: 1.068 vakanın sadece% 0.2'si (2 hasta). Bu çalışmaya katılan yedi merkezden üçünün (çalışma için 581 AP vaka incelenmiş) cerrahi bölümler olduğunu belirtmekte fayda vardır; ayrıca bu çalışmada 139 (% 13) akut pankreatit vakası idiyopatik olarak sınıflandırıldı(53). Bu çalışmada ilaca bağlı pankreatit insidansının bir miktar hafife alınabileceğine anlaşılabılır. Ama ilaca bağlı pankreatit tanısını koymak sıklıkla hastanın ölüm sonrası öyküsünün yeniden değerlendirilmesini ve bilgisini gerektirir. Öte yandan yayınlanan en az iki çalışma, retrospektif analizlerde ilaca bağlı pankreatit görülme sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. 2007 yılında yayınlanan Menecier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 9 yıllık bir süre zarfında gastroenteroloji ve yoğun bakım ünitelerinde hastaneye yatırılan toplam 108 akut pankreatit vakası arasında ilaca bağlı vakaların oranı % 8,3 olduğu görülmüştür(52).

Yayınlanan sonuçlardaki tutarsızlık, özellikle ilaca bağlı pankreas yaralanmasının öneminin genel popülasyonda, cerrahi veya tıbbi bölümlerde bildirilen vakalardan farklı olacağı gerçeğini göstermektedir. Ayrıca bu hastalığın tüm ülkelerde nedensel ilaçların tüketimine bağımlı olması ve ikincil olarak bu ilaçlarla tedavi edilen hastalıkların insidansına bağlılığı nedeniyle benzer bir insidansın olabileceğini varsayılabilir.

Çok düşük ilaca bağlı pankreatit bildirimi olan çalışmalar genellikle yüksek sayıda idiyopatik akut pankreatit vakası ile karakterizedir. Klinisyenler bazen “idiyopatik” hastalık diye bir şeyin olmadığını unuturlar. “İdiyopatik” kelimesi, hastalığın asıl nedenini belirleyemediğimiz anlamına gelir ve ilaç da dahil olmak üzere ksenobiyotiklerin neden olabileceği önemli olmayan sayıda idiyopatik akut pankreatit vakası olabilir. İlacın neden olduğu akut pankreatitin gerçek sıklığını

belirlenmenin tek yol alkolik olmayan, biliyer olmayan akut pankreatit etiyolojisine yönelik ileriye dönük çok merkezli çalışmaların yapılmasıdır.

Bunların dışında akut pankreatit patogeneğinde rol oynadığı düşünülen bazı sitokinler üzerinde de yoğunlaşmaktadır. Trombosit aktive edici faktör (PAF) bunlardan biridir. Deneysel çalışmalar PAF'nin akut pankreatitte yükseldiğini, hastalıkla ilişkili akciğer hasarında rol oynadığını ve antagonistinin verilmesiyle tablonun gerilediğini göstermiştir.

2.3. ETYOLOJİ

Akut pankreatit etiyolojisinde çok çeşitli nedenler yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde olguların %80 kadarında etyolojik ajan olarak safra taşları ve alkol suçlanmıştır (19). ERCP, ilaçlar, hiperlipidemi, hiperkalsemi, herediter ve biliyer anomaliler diğer önemli nedenler arasında yer almaktadır. Ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni ise safra taşlarıdır (20). Etiyolojide rol oynayan nedenler tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo -1. Akut pankreatitte etyolojik nedenler

En Sık Nedenler	Sık Olmayanlar	Nadir Nedenler
Biliyer sistem hastalıkları	Vaskülitler	Enfeksiyonlar (parazitler, kabakulak, CMV, ekovirus)
Alkol	Bağ doku hastalıkları / TTP	
Hiperlipidemi	Pankreas kanseri	
ERCP	Hiperkalsemi	Otoimmün (sjögren sendromu)
Travma/Postoperatif	Periampuller divertikulum	
İlaçlar (Merkaptopürin, Azatiyoprin, Sülfonamidler, 5-ASA, Metronidazol)	Pankreas divisium	
	Kistik fibrozis	
Sfinkter oddi disfonksiyonu		

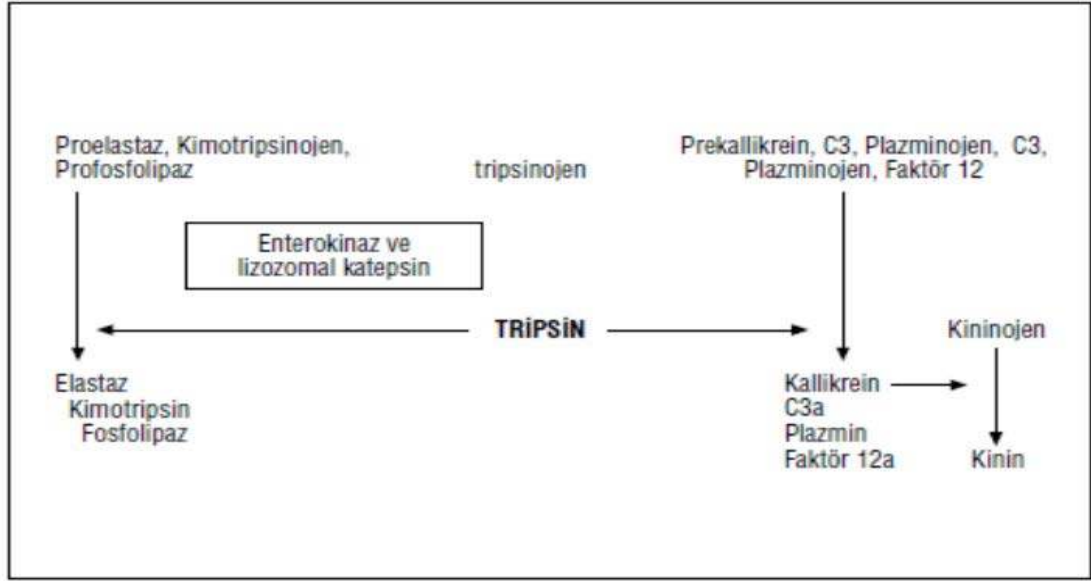
2.4. PATOFİZYOLOJİ

Akut pankreatitin patogenezi, muhtemelen sadece ilk yaralanma mekanizması ile farklılık gösteren çok yönlüdür. Üç adımdan oluşur: asiner hücrelerde tripsin erken aktivasyonu, pankreatik inflamasyon ve ekstrapankreatik inflamasyon (6). Akut pankreatitin patogenezinden sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo-2. Pankreatit Oluşum Mekanizmaları

• Pankreas kanal tıkanıklığı • Ortak kanal hipotezi • Aktif pankreas enzimleri reflüsü • Kanal permeabilitesinin artışı • Diğer

Pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimleri rol oynadığı bilinse de inaktif formdaki bu enzimlerin pankreas dokusu içinde hangi mekanizmalarla aktive oldukları halen tartışma konusudur. Pankreasın asiner hücrelerinde yer alan inaktif tripsinojenin değişik mekanizmalarla aktif form olan tripsine dönüşmesi pankreasın diğer proteolitik enzimlerini (proelastaz, kimotripsinojen ve fosfolipaz), kinin-kallikrein, kompleman ve fibrinolizis gibi sistemlerini aktifleştirerek hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan lokal ve sistemik bulguların oluşmasına neden olmaktadır (şekil 1).



Şekil 1. Pankreatik enzimler ve kaskad sistemlerinin aktivasyonu

Aktive nötrofiller süperoksit veya proteolitik enzimleri bırakarak sorunu daha da şiddetlendirebilir. Son olarak makrofajlar lokal (ve ağır vakalarda sistemik) inflamatuvar yanıtlara aracılık eden sitokinleri salgılar. Bugüne kadar tanımlanmış erken mediyatörler, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL) -6 ve IL-8'dir.

İnflamasyonun bu mediyatörleri, pankreatik vasküler permeabilitede bir artışa yol açarak kanama ödem ve sonunda pankreatik nekroza neden olur. Dolaşıma salgılanan mediyatörler, gastrontestinal flora translokasyonu nedeniyle bakteriyemi, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), plevral efüzyon, gastrointestinal (Gİ) kanama ve böbrek yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkarabilir. Ayrıca sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) da gelişerek sistemik şok gelişimine sebep olabilir.

Akut pankreatitte, ilk ortaya çıkan parankimal ödem ve peripankreatik yağ nekrozudur, bu akut ödematöz pankreatit olarak da bilinir. Nekrozun parankimi ihtiva etmesi durumunda, kanama ve bezin fonksiyon bozukluğu ile birlikte, inflamasyon hemorajik ya da nekrotizan pankreatite dönüşür.

Psödokist ve pankreatik apseler nekrotizan pankreatit sonucu oluşabilir çünkü enzimler granülasyon dokusu (psödokist oluşumu) veya pankreatik ya da peripankreatik dokuya bakteriyel invazyon sonucu pankreatik apse oluşumuna neden olabilir.

İlaçların pankreas aleyhine etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak ilaçların beş farklı mekanizma ile pankreatite neden olduğu düşünülmektedir.(5)

- a. Pankreas dokusu üzerinde doğrudan toksik etki;
- b. Kendine özgü reaksiyon;
- c. İlacın safra akışı üzerindeki etkisi;
- d. Etanolün pankreas dokusu üzerindeki doğrudan toksik etkisinin çoğaltılması;
- e. İkincil pankreas hasarı.

Bazı ilaçların veya bunların metabolitlerinin (örn. Parasetamol) neden olduğu hepatik yaralanmaya benzer şekilde doğrudan doğruya toksik pankreas hasarı bildirilen ilaca bağlı pankreatit vakalarının çoğunda çok düşük görünmektedir. Bu (A-tipi) ADR paterni, hastanın tepkisine bakılmaksızın, tekrarlanabilir ve genellikle ilaca bağlı pankreatitte normalden çok daha yüksek sayılarda meydana gelir. Akut pankreatit, bazen bazı ilaçların aşırı doz kullanımı durumunda gelişir, insidansı o kadar nadir kalır ki bu vakalarda altta yatan bir yatkınlığın rol oynaması gerekir. Metabolizmadaki genetik farklılıkların genellikle burada en muhtemel predispozan faktör olduğu varsayılır. Sadece birkaç ilacın aşırı dozda ilaca bağlı pankreatite neden olduğu rapor edilmiştir. Bunlar: parasetamol (veya asetaminofen), eritromisin, karbamazepin ve mikofenolat (54). Bazı ilaçların toksik metabolitleri bir miktar kümülatif doza bağımlı olarak ilaca bağlı akut pankreatitin ilk bölümünün başlangıcında tutarlı bir uzun gecikmeye (30 günden fazla) neden olur (örneğin: valproat, didanosin, tamoksifen, klorotiazid ve östrojenlerde olduğu varsayılmaktadır).

Kendine özgü bir advers ilaç reaksiyonunun tanımı, ilaca bağlı pankreatitin gerçek özelliklerine en iyi şekilde uyar. Bazı immün bozukluklarla (özellikle Crohn hastalığı ve HIV enfeksiyonları) kuvvetli bir korelasyon, hastalığın asıl nedeni olarak immün aracılı bir reaksiyonu ortaya çıkarır. Genellikle ilacın başlaması ve ilaca bağlı pankreatitin başlangıcı arasındaki gecikme bir hafta ile bir ay arasındadır ancak daha sonra yeniden alım işlemi bir ila üç gün içinde ikinci bir bölüme yol açar. Sıklıkla belirtilen aşırı duyarlılık semptomların olmaması (döküntü, ateş, lenfadenopati ve eozinofili), immün aracılı organ hasarının çoğunda nadir olduğu ve patognomik olarak kabul edilemediği için büyük bir öneme sahip değildir. Bağışıklığı arttırılmış bir işlem kuşkusuz, ilaç kaynaklı perikardit, lupus benzeri sendrom ve ayrıca bazı ilaç kaynaklı karaciğer hasarı gibi burada belirtilen ilaçlarla da bağlantılı olan birçok nadir ADR'nin patogenetik doğasıdır.

Son üç mekanizma görüldüğü kadar alakasız olmayabilir. Akut pankreatit etyolojisinde yer alan birçok ilacın kolestatik karaciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir (örn. azatiyoprin, sitarabin, östrojenler ve eritromisin). Kodein, morfin ve muhtemelen başka bazı ilaçlar Oddi sfinkterinin spazmına neden olabilir. Rokokoib ile indüklenen kolestatik hepatit ve akut pankreatit arasında ilginç bir ilişki yapılan bir çalışmada gözlemlendi (Sato ve ark. 2006). İnsan lökosit antijen haplotip HLA-A33 / B44 / DR6, birkaç hastada aynı anda rapor edilen bu reaksiyonların her ikisinde de rol oynar. Bu haplotipin neden olduğu kolestatik hepatit sekonder pankreatiti tetikleyebilir. Ayrıca alkolik hastalarda ilaca bağlı pankreatit görülmesi muhtemeldir ancak bu konuya çok fazla dikkat edilmemiştir. Bazı ilaçlarda ikincil pankreas dokusu hasarı da mümkündür. İlaçların pankreas üzerindeki potansiyel dolaylı etkileri, iskemi (azatiyoprin, diüretikler), hiperkalsemi (tiazid diüretikler), pankreas kan damarlarının trombozu (östrojenler) ve pankreas suyu viskozitesinde bir artış (diüretikler, pentamidin) içerir.

İlacın neden olduğu pankreatitte araştırma sırasında yüksek risk altındaki birçok popülasyon tanımlanmıştır. Önceden belirlenmiş demografik özellikler kadın cinsiyet ve daha genç yaştır. Erkek kadın oranı, diğer akut pankreatit tiplerine kıyasla en az 1: 1.3 oranında tersine çevrilir. İlaça bağlı pankreatit ayrıca istisnai olarak çocuklarda değil, daha genç hastalarda daha sık rapor edilmektedir. Polifarmasyonu

olan yaşı hastalarda artmış bir risk önyargı gibi görünmektedir. Risk, yaşlılıktan ziyade bu popülasyonun büyük bir kısmı tarafından birçok ilacın kullanımındadır.

Yapılan bir çalışmada en sık görülen predispozan sağlık faktörü olarak üç hastalık türü tanımlanmış: inflamatuvar barsak hastalıkları, HIV enfeksiyonu ve kombine kemoterapi ile tedavi edilen kanser hastaları. Antiretroviral ilaçlarla tedavi edilen, ileri HIV enfeksiyonlu olan hastalarda, % 14'lük bir insidans bulunmuş ancak % 40'a kadar insidandan da bahsedilir (55). Kanser kemoterapisinde de risk yüksektir ancak bazen birden fazla ilacın hangisinin hastalığa neden olduğuna karar vermek zordur. Deksametazon veya sitarabin kullanımı en sık bildirilen ilaçlardır. .

Yüzlerce kimyasal maddenin insanlarda akut pankreatite neden olduğu bildirilmiştir. Bu raporların çoğunluğu sınırlı düzeyde kanıtla zayıf kalmaktadır. Pankreas yaralanmasına neden olan ilaçların bazıları bireysel ajanların riskini ölçmeye çalışan çeşitli incelemelerde listelenmiştir. İlaç kaynaklı pankreatite neden olma özelliğinin karşılaştırılması, olumsuz bir etki olasılığı birçok popülasyon veya bireysel risk faktörü tarafından şartlandırıldığı için çok zordur.

Tek tek ilaçların farmakoepidemiyolojik yöntemlerle pankreatite neden olma potansiyelini tahmin etmek için ilginç bir girişim Lancashire ve arkadaşları Genel Pratisyen Araştırma Veritabanında tutulan verileri incelediler ve akut pankreatit olan ve olmayan kişilerin farklı ilaç alım sıklığını karşılaştırdılar(50). Son zamanlardaki mesalazin alıcılarında dokuz kat artmış risk, sürekli azatioprin kullananlarda on kat artmış riski bulundu. Kaptopril ve valproat için sadece ılımlı bir risk bulundu. Peptik ülser tanısı konmadan, son zamanlarda asit inhibitör ilaç kullananlar için çarpıcı şekilde artmış oran bulundu. Bu ilaçlar kesinlikle pankreatite neden olabilse de bu açıkça bir önyargıdır çünkü reçeteleri karın ağrısı ve akut pankreatit tanısından önce gelen diğer GIS semptomlarıyla ilgilidir. İlaçların nadir bir ADR'ye neden olma riskini tahmin etmek de çok daha büyük bir popülasyon gerektirir. Hiç şüphesiz bazı hastalıkların kendi içinde akut pankreatit oluşumuna yatkın olabileceği konusunda hiçbir şüphe yoktur. Bu yatkınlığın etkisini ilacın etkisinden ayırt etmek için bu tür çalışmaların daha büyük gruplarda yapılması gerekecektir. Bu nedenle ilaca bağlı pankreatit raporlarının sayısına dayalı bir sınıflandırma sistemi bir ilacın risk potansiyelini değerlendirmek için en uygun yol gibi görünmektedir.

Tablo-3. Akut Pankreatitle İlişkili İlaçlar, İlaç Sınıfları ve Diğer Ajanlar

ACE inhibitors	Cyproheptadine	Linagliptin	Liraglutide
Macrolides	Rifapentine	Acetaminophen	Cytosine
Mefenamic acid	Rivastigmine	ACTH	Danazol
6-MP	Ropinirole	Alendronate	Dapsone
Mesalamine	Saw palmetto	Saxagliptin	All-trans-retinoic acid
Alogliptin	DDP-4 inhibitors	Metformin	SSRIs
Alpha-methyl dopa	Diazoxide	Methimazole	Sirolimus
Sitagliptin	Aminosalicylates	Diphenoxylate	Methyldopa
Sodium stibogluconate	Amiodarone	Dipyridamole	Divalproex sodium
Metronidazole	Somatropin	Amlodipine	Doxercalciferol
Mirtazapine	Statins	Ampicillin	Doxorubicin
Montelukast	Sulfamethoxazole	Antivirals	Ertapenem
Mycophenolate	Sulfasalazine	Aspirin	Estrogens
Exenatide	Nitrofurantoin	Sumatriptan	Atypical antipsychotics
Fibrates	NSAIDs	Tacrolimus	Azathioprine
Finasteride	Octreotide	Tamoxifen	Bupropion
Fluoroquinolones	Paclitaxel	Tetracyclines	Calcitriol
5-Fluorouracil	Pegaspargase	Thiazide diuretics	Cannabis
Furosemide	Penicillin	Thrombolytic agents	Capecitabine
Gabapentin	Pentamidine	TNF-alpha inhibitors	Carbamazepine
GLP-1 analogs	Pergolide	Topiramate	Ceftriaxone
Gold	Phenolphthalein	Valproic acid	Cimetidine
HAART agents	Pilocarpine	Venlafaxine	Cisplatin
Ifosfamide	Prazosin	Vincristine	Clomiphene
Indomethacin	Procainamide	Voriconazole	Codeine
Interferon/ribavirin	Propofol	Zolmitriptan	Colchicine
Interleukin-2	Propoxyphene	Corticosteroids	Irbesartan
PPIs	Co-trimoxazole	Isoniazid	Quinupristin/dalfopristin
COX-2 inhibitors	Isotretinoin	Ranitidine	Cyclophosphamide
Lamotrigine	Repaglinide	Cyclosporine	L-asparaginase
Rifampin			

6-MP, 6-mercaptopurine; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; COX, cyclooxygenase; DDP-4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HAART, highly active antiretroviral therapy; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitor; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TNF, tumor necrosis factor.
(Table adapted with permission from Kaurich.²⁶)

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Pankreas kanalının lokal anjiyoödem mekanizmasını takip etmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörünün neden olduğu akut pankreatit için olası bir etki mekanizması önerilmiştir(20). ACE inhibitörleri, anjiyoödem gelişimine bağlı bradikinin bozulmasını azaltır(26,41).Bradikininlerin, akut pankreatit sırasında pankreasta artan vasküler geçirgenlikten sorumlu tutulmaktadır. Bu da, pankreas ödeme neden olarak enzimlerin ve diğer toksik maddelerin pankreasın içinde sıkışmasına ve akut pankreatitte doku hasarına yol açmasına neden olabilir(26,41).Ek olarak anjiyotensin II reseptörleri, pankreas içindeki sekresyon ve mikro dolaşımı düzenlemede önemli olabilir(41).

Statinler

Statinlerin neden olduğu akut pankreatitin başlangıcı tedaviden saatler sonra veya yıllar sonra gözlenebilir(26,42). Gecikme süresindeki değişkenlik nedeniyle, mekanizma pankreas üzerindeki doğrudan toksik etki ve toksik bir metabolit birikimi ile ilgili olabilir(26,42). Statin kaynaklı akut pankreatitin diğer etki mekanizmalarının sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4) yoluyla rabdomiyoliz, miyalji ve / veya metabolizma veya ilaç etkileşimleri ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli vaka raporlarında, miyalji veya rabdomiyoliz, akut pankreatit gelişmeden önce ortaya çıkmıştır. Pravastatin, CYP3A4'ü metabolize etmediğinden, ilaca bağlı akut pankreatit vakalarına diğer statinlerden daha az vaka bildirimi olabilir(26).

Oral Kontraseptifler / Hormon Replasman Tedavisi

Östrojen kaynaklı akut pankreatit için önerilen her iki mekanizma da oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavisinin (HRT) olumsuz etkileri ile ilgilidir. Önerilen ilk mekanizma, hastaların yeni bir tanı olarak hipertrigliseridemi geliştirmesi var olan hipertrigliseridemi'nin daha şiddetli olması hastalara daha önce bilinmeyen ailesel hiperlipoproteinemi tanısı konmasıdır. Önerilen ikinci mekanizma, pankreas nekrozunun pıhtılaşabilir bir durum tarafından indüklenmesidir(26,40).

Diüretikler

Furosemid kaynaklı akut pankreatit için önerilen etki mekanizmaları, pankreasta doğrudan toksik etki, pankreas salgısının diüretik kaynaklı uyarılması ve iskemidir(26,41). Deneysel bir çalışma hücre dışı sıvı hacminin azalmasının pankreas kan akışını azalttığını ve böylece iskekiye yol açtığını göstermiştir(43). Hidroklorotiyazidlerin olumsuz etkilerinden ikisi hiperkalsemi ve hiperlipidemidir. Hidroklorotiyazidler kemikten artmış kalsiyum emilimine ve artmış serum kalsiyum seviyelerine neden olduğundan akut pankreatit için yüksek risk oluşturur(43). Hidroklorotiyazidler ayrıca, hiperkalsemiye ve akut pankreatite yol açabilen hiperparatiroidizm gelişiminde rol oynayabilir(26,41). Son olarak, hidroklorotiyazidler serum trigliserit seviyelerini arttırabilir ve hastanın akut pankreatit olma riskini arttırabilir(43).

Yüksek Aktif Antiretroviral Tedavi

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, akut pankreatit için yüksek risk oluşturur çünkü HIV doğrudan pankreas iltihabına neden olur. Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi, akut pankreatit gelişimine neden olabilir çünkü antiretroviral tedavi potansiyel olarak doğrudan pankreas üzerinde toksik bir etkiye neden olabilir veya akut pankreatit ile ilişkili negatif etkileri uyarabilir. Proteaz inhibitörleri (PI), insülin direnci, hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gelişimi gibi metabolik rahatsızlıklara neden olabilir. Ancak, hangi seviyelerin normal olduğu bildirildiği için trigliserit seviyelerinin yükselmesi gerekmez. Çeşitli çalışmalara göre PI'lerin tedaviye alınmasından sonra akut pankreatit riskinde önemli bir artış meydana gelmez(26,40).

Valproik asit

Valproik aside bağlı akut pankreatitin önerilen etki mekanizmaları, serbest radikallerin pankreas dokusu üzerindeki doğrudan toksik etkisi ve süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazının tükenmesidir. Valproik asit kaynaklı akut pankreatit riski hastalar üzerinde farklılık gösterir. Bu risk ilaç duyarlılığı öyküsü olan hastalarda artar(26,44).

Hipoglisemik Ajanlar

Diyabet tedavisinde kullanılan çeşitli oral antidiyabetik ajanlar akut pankreatit ile bağlantılıdır. Pankreatit ve metformin gibi biguanid ajanların yanı sıra dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri ile sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin gibi bazı ilişkilerin var olmasına rağmen, güncel araştırmalar pankreatit riski yüksek olan tek oral antidiyabetik ajanın exenatid olduğunu gösteriyor. Diğer araştırmalar, diğer tedavilere kıyasla, exenatid kullanımıyla pankreatit riskinde 6 kat bir artış olduğunu tahmin etmiştir(45,46).

GLP-1 analogunun neden olduğu pankreatitin patogenezi açık değildir, ancak mevcut kanıtlar, GLP-1 analogları yüksek yağlı bir diyet varlığında kullanıldığında pankreatitin ilave veya sinerjik bir şekilde alevlendiğini gösterir. Hasar asiner hücre hipertrofisi ile başlar, proinflamatuvar sitokin indüksiyonuna ilerler ve pankreas vasküler hasarı ile sonuçlanır(47).

2.5. BELİRTİ-BULGULAR

Pankreatitli hastalar karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösterir. Belirtiler pankreatitin ciddiyetine bağlıdır; hafif akut pankreatitli bir hasta palpasyona yalnızca minimal hassasiyet gösterebilir. Bununla birlikte ağrı epigastriyumda yer alan ve genellikle bıçak saplanır şekilde tanımlanan ve orta merkez sırtına yayılır. Hastalar huzursuzdur ve öne doğru eğilerek ağrılarını azaltmak için dizlerini göğsüne getirir(21,22).

Sarılık yaygın bir bulgudur. Şiddetli akut pankreatitli hastaların% 3'ünde yan ekimoz (Gray Turner işareti) veya periumbilikal ekimoz (Cullen işareti) gelişir ve retroperitoneal kanamayı düşündürür. Şiddetli akut pankreatitli hastalar ayrıca ateş, taşipne, hipoksemi ve hipotansiyon gelişebilir.(23, 24).

Bazı hastalar zihinsel durumlarında değişiklikler gösterir. Bu belirti, ilaca bağlı akut pankreatitte daha yaygındır ve ilaçlara veya etanole maruz kalmayı yansıtır ancak hipotansiyon, hipoksemi veya toksik ajanların iltihaplı pankreastan kitlesel salınmasından da kaynaklanabilir(8, 9).

Yerel ve sistemik sonuçları içeren komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Lokal komplikasyonlar arasında sıvı birikmesi, pankreas psödokisti, nekrotik koleksiyon ve duvarlı nekroz bulunur. Sıvılar ve nekrotik doku sekonder olarak enfekte olabilir bu da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsise yol açar. Sistemik komplikasyonlar arasında splenik ven trombozu, abdominal kompartman sendromu, psödoanevrizma, akut solunum sıkıntısı sendromu ve koroner arter hastalığı ve kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan komorbiditelerin alevlenmesi sayılabilir(25, 27).

Şiddetli komplikasyonların çoğunluğu başlangıçtan 48 saat sonra ortaya çıkar. Ranson kriterleri, eğer pozitifse kötü bir prognozu öngören bir dizi faktörü tanımlar.

2.6. TANI

Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin son klavuzlarına dayanarak akut pankreatit tanısı aşağıdaki üç özellikten en az ikisinin varlığı ile konur.

1) Karakteristik olarak ani başlayan, net olarak lokalize edilemeyen ama en çok epigastrik ve periumblikal alanlarda hissedilen, sağ veya sol üst kadrana, sırta, göğse, yanlara ve alt abdomene yayılabilen, hafif ağrı yakınmasından dayanılmaz ağrıya kadar değişebilen karın ağrısı

2) Normalin üst sınırının 3 kat ve daha üzeri serum amilazı ve/veya lipazı

3) Bilgisayarlı tomografi (BT) de karakteristik akut pankreatit bulguları.

Genelde hem amilaz hem de lipaz akut pankreatitin seyri esnasında yükselebilir. Her ne kadar serum amilaz düzeyi tanı için sık olarak kullanılsa da makroamilazemi, parotit ve bazı karsinomlar dahil nonpankreatik durumlarda serum düzeyleri yüksek olduğu için lipaz ölçümü daha çok tercih edilebilir. Serum amilaz düzeyi ilk 6-12 saatte yükselmeye başlar yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Normal aralığa geri dönene kadar 3-5 gün yüksek kalmaktadır. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit olgularda serum amilaz ve lipaz düzeyleri yükselmeyebilir (29). Serum amilaz düzeyi ile akut pankreatitin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktur;

hatta bazı çalışmalarda, hafif akut pankreatit formların, ağır formlara kıyasla daha yüksek amilaz değerlerinin bulunduğunu ortaya konulmuştur (30). Serum lipaz düzeyi akut pankreatitte %85-100 arasında bir sensiviteye sahiptir. Spesifitesi amilazdan daha fazladır. Serum amilaz ve lipaz düzeylerini yükselten nedenler tablo-3’ de gösterildiği gibidir.

Tablo-4. Amilaz Ve Lipaz Yükseliği Nedenleri

Amilaz	Lipaz
Kronik pankreatit	Kronik pankreatit
Pankreatik psödokist	Pankreatik psödokist
Pankreatik kanser	Pankreatik kanser
Biliyer hastalıklar (kolesistit,kolanjit, koledokolitiazis)	Biliyer hastalıklar (kolesistit,kolanjit, koledokolitiazis)
İntestinal hastalıklar (obstrüksiyon,psödoobstrüksiyon, iskemi,perforasyon)	İntestinal hastalıklar (obstrüksiyon,psödoobstrüksiyon, iskemi,perforasyon)
Akut apandisit	Akut apandisit
Ektopik gebelik	Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği	
Parotit	
Makroamilazemi	
Over kisti veya kanseri	
Akciğer kanseri	
Diabetik ketoasidoz	
HIV enfeksiyonu	
Kafa travması ile beraber intrakranial kanama	

Ağır pankreatit geçiren bazı hastalarda nekrotik dokunun büyük olması nedeniyle normalden fazla miktarda enzim salınmayabilir. Bu gibi hastalarda serumda enzim ölçümlerinin sık yapılmasının bir anlamı yoktur. Genel olarak alkolik pankreatit olgularında serum amilaz değerleri daha az yükselme eğilimindedir. Direk

batın grafisi; öncelikle ağrı yapan intestinal perforasyon gibi diğer hastalıkların ayırımında yardımcı olur.

Abdominal ultrasonografi, özellikle biliyer pankreatitli hastalarda safra taşlarını göstermede kolay uygulanabilen tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında vazgeçilmez bir yöntemdir. Ucuz, invaziv olmayan ve gerektiğinde sık sık tekrarlanabilen bu yöntem hastalığın takibinde sık olarak kullanılabilir. Kolesistolitiyazisi göstermede sensivite %95 iken, koledokolitiyaziste bu oran %50'ye düşmektedir. Ultrasonografi ile ayrıca pankreasta ödem, peripankreatik sıvı, pankreasın sınırlarında düzensizlik, biliyer sistem taşları, psödokist, abse, kalsifikasyonlar görülebilir. Ancak olguların %30'unda gaz nedeniyle pankreasın değerlendirilememesi en önemli sınırlayıcı etkidir.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) , pankreatitin şiddetini ve komplikasyonlarını tanımlamada oldukça yararlı bir yöntemdir. Organ hasarının yaygınlığını çok iyi belirleyen bir yöntem olup özellikle nekrozu göstermede en etkili radyolojik yöntemdir. Özellikle takibinde klinik düzelme görülmeyen hastalarda BT ile pankreatik nekroz araştırılmalıdır (31). Ancak pankreatik nekrozun gelişmesi 2-3 günü alabileceğinden, akut pankreatitin başlamasından sonraki ilk iki gün süresinde kontrastlı bilgisayarlı tomografi nadiren gereklidir

Akut pankreatit için geliştirilmiş ve tamamen bilgisayarlı tomografi görüntülerinin kullanıldığı ya da bunların bir skalaya eklendiği sınıflama sistemleri mevcuttur (32). Balthazar sınıflaması tablo- 5'te gösterilmiştir.

Tablo-5.Balthazar sınıflaması

Bilgisayarlı Tomografi Bulgusu Derece skoru		PUAN
Evre A	Normal	0
Evre B	Fokal veya diffüz genişleme	1
Evre C	Peripankreatik inflamasyon ve gland anormallikleri	2
Evre D	Tek lokalizasyonda sıvı koleksiyonu	3
Evre E	İki veya daha fazla lokalizasyonda sıvı koleksiyonu veya peripankreatik gaz birikimi	4
Nekroz oranı (%) Nekroz skor		
	Yok	0
	% 30'dan az	2
	% 30-50 arası	4
	% 50' den fazla	6

Skoru ikiden az olanlarda morbidite %4 civarında ve mortalite sıfıra yakın iken 7-10 arası skorlar %92 morbidite ve %17 mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Magnetik rezonans görüntüleme kontras allerjisi olanlar, böbrek yetmezliği olanlar ve ya gebelerde tercih edilen bir yöntemdir. MRCP biliyer pankreatitli hastalarda koledokolitiazisi %90 sensitivite, %95 spesifite ile gösterebilir (33). Duktal görünürlük için temel zayıflığı, diğer sıvı içeren organların üst üste örtüşmesidir (34).

ERCP, safra yolları ve pankreas kanalını tıkayan lezyonlar için kullanılan tanı ve tedavi seçeneğidir. ERCP'nin sfinkterotomi sonrası kanama ve akut pankreatite neden olma riski vardır (35).

İlaça bağlı akut pankreatit tanısı ilk önce akut pankreatit tanısını gerektirir. Birkaç biyobelirteçteki yükselmeler, pankreatik asiner hücreler tarafından toplu olarak salgılanan ve dolayısıyla en yaygın şekilde yüksek ölçülen serum lipaz ve amilaz seviyeleri pankreatitin göstergesidir. Tanısal etkileri olan diğer laboratuvar testleri arasında serum tripsinojen, pankreas proteazları, C-reaktif protein, interlökin-6 ve interlökin-8 bulunur. İlaç kaynaklı pankreatit teşhisinde bir sonraki adım safra taşı pankreatit ve etanolün neden olduğu akut pankreatit gibi daha yaygın etiyolojilerin dışlanması gerektirir. Tıbbi öykü ve hastanın ilaçları kaydedilmelidir. Geçmiş, önceki semptomlara ve herhangi bir safra taşı, etanol kötüye kullanımı, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi ve travma sorgulanmalıdır. Serum amilaz, lipaz, trigliserit seviyesi, kalsiyum seviyesi ve karaciğer fonksiyon testleri çalışılmalıdır. Safra kesesi taşları ve pankreas başının tümörleri gibi diğer engelleyici olasılıkları değerlendirmek için abdominal ve endoskopik ultrasonlar yapılmalıdır. ERCP, koledokolitiazis görüntüleme veya organik bir neden bulunmadığı durumlarda akut pankreatit atağı sonrasında yapılmamalıdır.

Pankreatite neden olma potansiyeli olan ilaçlar kesilmeli veya mümkünse farklı bir sınıftaki ilaçlarla değiştirilmelidir. Pankreatit ilacın kesilmesinden sonra

düzelirse, ilaca bağı pankreatit şüphesi artar. Bununla birlikte, bu bağlantının kurulmasının zor olduğu kanıtlanmıştır, çünkü hastalığın çözülmesi, neden olan ilacın kesilmesiyle tesadüfen bağlantılı olabilir. Pankreatit semptomlarının tekrarlanmasına neden olan ilacın geri alımı ile kesin bir tanı konulabilir.

2.7. TEDAVİ

Akut pankreatitli hastalar özellikle de ilk atak geçiren hastalar spesifik nedenin saptanıp destek tedavisinin verilmesi ve hastalığın yönetimi için hastaneye yatırılmalıdır. Hafif akut pankreatitin tedavisi destek tedavisidir.

Başlangıçta pankreası dinlendirmek amacıyla oral alım kesilerek, intravenöz sıvı tedavisi başlanır. Sıvı resüsitasyonu, üçüncü boşluklara oldukça yüksek miktarlarda intravasküler sıvı ekstrasasyonu olduğu için şiddetli pankreatitte özellikle dikkat edilmelidir. Erken sıvı resüsitasyonu ve buna bağlı olarak mikro dolaşımda düzelme, beslenme desteği ve antibiyotik kullanımı ile günümüzde akut pankreatitte prognoz daha olumlu duruma gelmiştir.

Nazogastrik aspirasyon, mide distansiyonu belirgin veya inatçı kusmaları olan hastalarda uygulanabilir(36). Akut pankreatitte analjezi hasta konforu açısından temel tedavilerden biridir. Meperedin 50-100mg dozda gerektikçe üç saatte bir verilebilir. Fentanyl de alternatif bir analjezik olarak kullanılabilir.

Şiddetli akut pankreatit geçiren hastalarda özellikli bir enfeksiyon nedeninin ortaya konulamadığı durumlarda profilaktik olarak antibiyotik kullanımı tartışmalı bir konudur (37,38). Ancak antibiyotik uygulaması özellikle pankreas dokusundaki nekrozun %30 ve daha fazla olması durumunda düşünülmelidir. Antibiyotik seçiminde ise özellikle pankreas dokusuna geçişi iyi olan imipenem ve 3.kuşak sefalosporin gurubu antibiyotikler tercih edilmelidir.

2.8. PROGNOZ

Akut pankreatitte hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılanları Ranson, İmrie (Glaskow), APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Examination), Atlanta skorlama sistemidir (Tablo 6,7,8).

Ranson skorlaması, hastanın başvurusunun 48. saati içinde hesaplanır. Toplamda onbir kriter yer almakta. Skor <3 ise hafif akut pankreatit olarak yorumlanır. Skor arttıkça mortalite de artar.

Tablo-6. Ranson Kriterleri

Parametre	Başvuru anında
Yaş (yıl)	>55
Beyaz küresayısı/ml	>16.000
Glukoz (mg/dl)	>200
LDH (IU/L)	>350
AST (IU/L)	>250
	48 saat içinde
Hct düşüşü (rakam)	>10
BUN artışı (mg/dl)	>5
Kalsiyum (mg/dl)	<8
PaO2 (mmHg)	<60
Baz açığı (mEq/L)	>4
Sıvı sekestrasyonu	>6

Glasgow skorlaması, hastanın başvurusundan 48 saat sonra değerlendirilmekte. Toplam sekiz kriter, her bir kriter için 1 puan verilir. Üç puanın altında mortalite %3'ün altındadır.

Tablo-7. Modifiye Glaskow (Imrie) Puanlama Sistemi

Parametre	Değer
Yaş (yıl)	> 55
Beyaz küre sayısı/ml	>16000
Glukoz (mg/dl)	>180
BUN (mg/dl)	>96
PaO2 (mmHg)	<60
Kalsiyum (mg/dl)	<8
Albumin (g/dl)	<3.2
LDH (IU/L)	>600

APACHE-II, günlük olarak her gün hesaplanır, toplamda oniki ayrı parametre yer almakta. >8 olan skor ciddi pankreatit tablosuna işaret ederken, skor 13'ten yüksek ise mortalite oranları yükselir. Çalışmalar APACHE II skoru 8'in altında ise mortalitenin yüzde 4'ten az, 8'den fazla ise yüzde 11-18 arasında olduğunu göstermektedir (39).

Daha önce de belirtildiği gibi Ranson ve Glasgow skorlama sistemlerinde üç ve ya daha fazla puan olması veya APACHE-II skorunun sekiz ve üzerinde olması ciddi akut pankreatit tanımlanmasında kullanılıyor. Öngörülen mortalite açısından duyarlılık ve özgüllük ranson için %63 ve %76, Glasgow skoru için %72 ve %84'tür. APACHE-II skoru benzer duyarlılık ve özgüllük oranına sahiptir (48).

Hem Ranson hem de Glasgow skorlamalarının sakıncalı tarafları, hastanın başvurusundan ancak 48 saat sonra kesinleşmeleridir. APACHE-II skorlaması ise hasta başvurduğu anda değerlendirilmekte ve prognostik tahmin mümkün olmaktadır (49).

***Tablo-8. APACHI II kriterleri**

• Solunum hızı	
• Ortalama kan basıncı	
• Kalp atım sayısı	
• Serum Na	
• Serum K	
• Serum kreatinin	
• Hematokrit	
• Lökosit	
• Rektal ısı	
• Arteriyel PH	
• Oksijenasyon	

Atlanta'da 1992 yılında gerçekleştirilen uluslararası konsensus konferansında akut pankreatit için klinik tabanlı bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Atlanta sınıflaması araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılmakta ve bu sınıflama: hafif, orta şiddetli ve şiddetli akut pankreatit olgularını tanımlamaktadır (Tablo 9). Daha sonra bu sınıflandırma Akut Pankreatit Sınıflandırılması çalışma grubu tarafından 2012 yılında revize edilerek günümüz en güncel haline gelmiştir (Tablo 10).

Tablo-9. Atlanta Sempozyumu Kriterleri

Organ yetmezliği	Şok (sistolik kan basıncı<90 mmHg)
	Pulmoner yetmezlik (PaO ₂ <60 mmHg)
	Böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi>2 mg/dl [sıvı tedavisine karşın])
Lokal Komplikasyonlar	Pankreatik nekroz (3 cm'den büyük veya pankreas parankiminin %30'undan fazlası)
	Pankreatik abse (Çok az [veya hiç] pankreatik nekroz içeren çevrelenmiş püy birikimi)
	Pankreatik psödokist (fibröz veya granülasyon dokusu duvarı ile çevrelenmiş pankreatik sıvı)
Olumsuz prognostik bulgular	Apache 2 Skoru ≥ 8 puan
	Ranson skoru ≥ 3 puan

Tablo-10. 2012 Yılında Revize Edilen Atlanta Sınıflandırılması

Hafif akut pankreatit
Organ yetmezliği yok ve/veya
Lokal ve ya sistemik komplikasyon yok
Orta şiddetli akut pankreatit
ilk 48 saat içerisinde düzelen organ yetmezliği gelişmesi (geçici organ yetmezliği) ve/ve ya
Lokal ve ya sistemik komplikasyonlar
Şiddetli akut pankreatit
48 saaten uzun süren persistan tek ya da çokluorgan yetmezliği

HAPS scorunda da başvuru anında üç parametreye bakılır. Bu üç parametre Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS)'ı oluşturmak için kombine edilmiştir. Peritonit bulguları (rebound ve/veya defans) olmaması, normal hematokrit ve normal serum kreatinin düzeyi olması akut pankreatit seyrinin şiddetli olmayacağını göstermektedir. HAPS hesaplanması sırasında bir hastada yukarıda bahsedilen üç değişkenin herhangi birisinin pozitif olmaması durumunda akut pankreatit atağının şiddetli olmadığı düşünülmelidir.

Akut pankreatit düşünülen bir hastada bu üç parametreyi toplamak için 30 dakikalık bir süre yeterlidir. Uzman olmayan kişiler için bile yüksek güvenilirlik ile hasta yönetimini sağlayabilecektir (56).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak; 2011-2019 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine ilaç entoksikasyonu ile başvuran ve akut pankreatit gelişen hastaların dosyaları hastane sisteminden geriye dönük incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriteri: birden fazla ya da toksik dozda ilaç alıp sonrasında akut pankreatit kliniği gelişmiş olmasıdır. Çalışmanın dışlanma kriterleri ise akut pankreatite neden olan malignite varlığı, hiperkalsemi varlığı, hiperlipidemi varlığı ve safra kesesi patolojileri varlığıdır.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların yaşı, cinsiyeti, aldığı ilaçlar, eşlik eden sistem anomalisi, hastalığın şiddeti, hastanede kalış süresi ve labaratuvar(lökosit, CRP, Glukoz, Amilaz, AST, ALT, ALP, GGT, D.Bilirubin, İ.Bilirubin, LDH, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Albumin) sonuçları değerlendirildi. Hastalar hastaneye yattığı süre boyunca gelişen mortalite durumlarına göre sağ kalan ve ölen diye iki gruba ayrıldı.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

Sonuçlar mean±SD olarak verildi. Univariate istatistiksel analizler kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenler için student-t testi kullanılarak yapıldı. Grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda $p<0.01$, diğer karşılaştırmalarda ise $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın 18'i erkek 22'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması $30,33 \pm 19,07$ yıl olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki sağ kalan hastaların 13'ü erkek, 19'u kadın idi ve yaş ortalaması $28,94 \pm 17,04$ yıl idi. Ölenlerin 5'i erkek, 3'ü kadın olup yaş ortalaması $35,88 \pm 26,39$ yıl idi. Yaş ve cinsiyet açısından sağ kalanlar ile ölenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,498$ ve $p=0,430$). Çalışmamızdaki sağ kalan ve ölen hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo 11' de verilmiştir.

Tablo-11. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

	Sağ kalan n=32 (%80)	Ölenler n=8 (%20)	P değeri
Yaş (yıl $\pm$ SD)	28,94 $\pm$ 17,04	35,88 $\pm$ 26,39	0,498
Cinsiyet			
Erkek	13	5	0,430
Kadın	19	3	

Çalışmamızda sağ kalanların hastanede ortalama kaldığı gün 5.50 ± 5.09 , ölenlerin 2.63 ± 1.10 gündü. Sağ kalanlar ile ölenler arasında hastanede kaldığı gün karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p=0.007$). Sağ kalan ve ölenlerin hastanede kalış süresine göre dağılımı tablo 12'de verilmiştir.

Tablo-12. Sağ Kalanlar Ve Ölen Hastaların Hastanede Kalış Süresine Göre Dağılımı

	Sağ kalan n=32	Ölenler n=8	P değeri
Hastanede Kalış Süresi (gün±SD)	5.50±5.09	2.63±1.30	0,007

Çalışmaya alınan 40 pankreatitli hastada sağ kalanların 6'sının psikiyatrik hastalık öyküsü olup 26'sında psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Ölenlerin hiç birisinin psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Psikiyatrik özgeçmişin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır(p=0.318). Hastalarda sağ kalanların 1'inde ek komorbid bir hastalık olup 31'inde yoktu. Ölenlerden de sadece 1'inde komorbid hastalık olup 7'sinde yoktu. İstatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0.364). Çalışmadaki sağ kalan hastaların 27'si okuryazar olup 5'i değildi. Ölenlerin 6'sı okuryazar olup 2'si değildi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,611).

Sağ kalan hastaların 7'si düzenli ilaç kullanımı öyküsü olup 25'i ilaç kullanma öyküsü yoktu. Ölenlerin sadece 1'i düzenli ilaç kullanıyordu. Bununda istatiksel olarak anlamlı farkı yoktu(p=1.000).

Hastaların tedavide antibiyotik kullanımının da mortalite üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır(p=0.677). Çalışmadaki sağ kalanlar ve ölenlerin psikiyatrik hastalık öyküsü, komorbid hastalık, eğitim durumu, kullandığı ilaçlar ve tedavide antibiyotik kullanımı ile ilgili karşılaştırılması tablo 13'te gösterilmiştir

Tablo-13. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Psikiyatrik Hastalık Öyküsü, Komorbid Hastalık, Eğitim Durumu, Kullandığı İlaçlar Ve Tedavide Antibiyotik Kullanma Parametrelerine Göre Karşılaştırılması

	Sağ kalanlar n=32	Ölenler n=8	P değeri
Psikiyatrik Hastalık			
Var	6	0	0.318
Yok	26	8	
Komorbid Hastalık			
Var	1	1	0.364
Yok	31	7	
Okur Yazar			
Var	27	6	0.611
Yok	5	2	
Kullandığı İlaç			
Var	7	1	1.000
Yok	25	7	
Tedavide Antibiyotik			
Var	9	3	0.677
Yok	23	5	

Sağ kalan hastaların 12'sinde komplikasyon gelişti, 20'sinde gelişmedi. Ölen hastaların tamamında komplikasyon gelişti. Komplikasyon gelişiminin mortalite üzerine etkisi bulunmaktadır($p=0.003$). Çalışmadaki hastalar revize edilmiş Atlanta sınıflandırmasına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Sağ kalan hastaların 20'si hafif, 4'ü orta, 8'i ağırdı. Ölen hastaların tamamı Atlanta skoru ağırdı. Atlanta sınıflandırmasına göre hastalığı ağır geçirenlerin mortalitesi yüksekti. Sağ kalan ve ölen hastalar Atlanta sınıflandırmasına göre (hafif-orta-ağır) istatistiksel olarak karşılaştırıldığında durmu hafif ve ağır olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı(sırasıyla $p=0.003$, $p<0.001$). Buna karşın hastalığı orta şiddette olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu($p=0.566$). Sağ kalan hastaların 17'si çoklu ilaç kullanmıştı, 15'i tek ilaç kullanmıştı. Ölen hastaların da 3'ü çoklu ilaç kullanmıştı, 5'i tek ilaç kullanmıştı. Çoklu ilaç alımının istatistiksel olarak mortalite üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır($p=0.695$). Sağ kalan ve ölen hastaların komplikasyon gelişimi, pankreatit şiddeti ve çoklu ilaç alımına bağlı karşılaştırılması tablo 14'te verilmiştir

Tablo-14. Sağ Kalanlar Ve Ölenlerin Komplikasyon Gelişimi, Pankreatit Şiddeti Ve Çoklu İlaç Alımı Parametrelerine Göre Karşılaştırılması

	Sağ kalan n=32	Ölenler n=8	P değeri
Komplikasyon			
Var	12	8	0.003
Yok	20	0	
Pankreatit Şiddeti			
Hafif	20	0	0.003
Orta	4	0	0.566
Ağır	8	8	< 0.001
Çoklu İlaç Alımı			
Var	17	3	0.695
Yok	15	5	

Çalışmada yer alan hastaların laboratuvar sonuçları incelendi. Sağ kalan ve ölen hastaların lökosit, CRP, glukoz, amilaz, AST, ALT, ALP, GGT, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, LDH, üre, kreatinin, kalsiyum ve albümin değerleri karşılaştırıldı. Ölen hastaların kreatinin değeri yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı, onun dışındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,909, p=0,234, p=0,770, p=0,445, p=0,178, p=0,199, p=0,090, p=0,439, p=0,350, p=0,413, p=0,057, p=0,051, p=0,006, p=0,079, p=0,131). Sağ kalan ve ölen hastaların laboratuvar değerlerine göre karşılaştırılması tablo 15’te verilmiştir.

Tablo-15. Sağ Kalan Ve Ölen Hastaların Labaratuar Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

	Sağ kalan n=32 (ort ±SD)	Ölen n=8 (ort ±SD)	P
Lökosit (10 ³ /uL±SD)	15109,6±14442,9	14602,5±10077,7	0,909
CRP (mg/dl±SD)	2,22±3,14	5,58±7,17	0,234
Glukoz (mg/dl±SD)	143,25±98,79	156,75±116,75	0,770
Amilaz (U/L±SD)	681,7±398,9	933,6±863,0	0,445
AST (U/L±SD)	64,03±113,64	690,5±1182,1	0,178
ALT (U/L±SD)	58,59±130,45	413,25±704,61	0,199
ALP (U/L±SD)	71,56±51,43	99,50±35,23	0,090
GGT (U/L±SD)	35,73±40,76	44,50±23,83	0,439

D.bilirubin (mg/dl±SD)	0,42±0,35	2,42±5,63	0,350
İ.Bilirubin (mg/dl±SD)	0,39±0,21	1,12±2,37	0,413
LDH (U/L±SD)	291,75±303,0 1	794,13±617,78	0,057
Üre. (mg/dl±SD)	24,63±13,78	79,38±65,81	0,051
Kreatinin (mg/dl±SD)	0,75±0,22	2,94±1,58	0,006
Kalsiyum (mg/dl±SD)	8,65±0,66	7,91±0,99	0,079
Albümin. (g/dl±SD)	3,61±0,57	2,73±1,43	0,131

ALT: Alanin Transaminaz, **AST:** Aspartat Transaminaz, **CRP:** C Reaktif Protein, **D. Bilirubin:** Direkt Bilirubin, **İ. Bilirubin:** İndirekt Bilirubin, **GGT:** Gama Glutamil Transferaz, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz

Hastaların 8'i acil serviste, 8'i gastroenteroloji kliniğinde, 12'si dahiliye yoğun bakımda, 12'si anestezi yoğun bakımda takip edilmişti. Hastalar ilaç entoksikasyonu olduğundan dolayı %60'ı 3. basamak yoğun bakımda takip edilmişti. Hastaların yattığı kliniğe göre dağılımı tablo 16' da verilmiştir.

Tablo-16: Hastaların Takip Edildiği Kliniğe Göre Dağılımı

Klinik adı	Vaka sayısı
Acil servis	8
Gastroenteroloji	8
Dahiliye yoğun bakım	12
Anestezi yoğun bakım	12

Toplam 40 hastanın 20'si tek bir ilaç entoksikasyonu nedeni ile acil servise başvurmuş iken; 20'si birden fazla ilaç alımı sonrası başvurmuştu. Organofosfat entoksikasyonu olan 9 hastanın 4'ü ex olmuştu. Organofosfat alan hastalarda pnömoni, akut böbrek yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlar gelişmişti. Alkol entoksikasyonu olan hasta sayısı 3 idi. Aldığı ilaçlar arasında parasetamol bulunan hasta sayısı 10 idi. Aldığı ilaçlar arasında bağımlılık yapıcı madde alan hasta sayısı 5 idi. 6 hasta antidepresan ilaç kullanmıştı. 3 hastamızda proton pompa inhibitörü kullanmıştı. Hastaların hepsi toksik dozda ilaç almıştı. Hastaların aldığı ilaçlar ve klinik seyirleri(hastanede kalış süresi, şiddeti, taburcu, ölüm) tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo-17. Hastaların Aldığı İlaçlar ve Klinik Seyirleri

Hastalar	Aldığı ilaç	Hastalığın şiddeti	Hastanede kalış süresi	Sonuç
1. Hasta	FLURBİPROFEN, PARASETAMOL, KAFEİN, KODEİN	Hafif	1 gün	Taburcu
2.Hasta	PARASETAMOL, KAFEİN, KODEİN FOSFAT	Şiddetli	3 gün	Ölüm
3.Hasta	ORGANOFOSFAT	Şiddetli	1 gün	Ölüm
4.Hasta	PERİNDOPRİL, AMLOBİPİN	Şiddetli	10 gün	Taburcu
5.Hasta	ORGANOFOSFAT	Orta	20 gün	Taburcu
6.Hasta	VİTAMİN B1,B6,B12, THİOCTİK ASİD, AMFETAMİN	Şiddetli	12 gün	Taburcu
7.Hasta	ALKOL	Şiddetli	17 gün	Taburcu
8.Hasta	PARASETAMOL	Hafif	2 gün	Taburcu
9.Hasta	ETANOL- MDMA	Şiddetli	5 gün	Taburcu
10.Hasta	ORGANOFOSFAT	Şiddetli	4 gün	Taburcu
11.Hasta	PARASETAMOL, PSÖDOEFEDRİN, HİYOSİN N BUTİLBROMÜR	Hafif	2 gün	Taburcu
12.Hasta	ORGANOFOSFAT	Hafif	10 gün	Taburcu

13.Hasta	ESOMEPRAZOL	Hafif	2 gün	Taburcu
14.Hasta	AMİTRİPTİLİN	Hafif	3 gün	Taburcu
15.Hasta	PARASETAMOL, TEOFİLİN	Şiddetli	5 gün	Taburcu
16.Hasta	VALPROİK ASİT, LEVETİRİSETAM	Şiddetli	4 gün	Ölüm
17.Hasta	ORGANOFOSFAT	Şiddetli	4 gün	Ölüm
18.Hasta	ALKOL, ESRAR, PARASETAMOL	Hafif	2 gün	Taburcu
19.Hasta	ORGANOFOSFAT	Şiddetli	1 gün	Ölüm
20.Hasta	HALOPERİDOL, AKİNETON, MİDAZOLAM, KETAMİN, NALOKSAN, RANİTİDİN, DEKSAMETAZON	Şiddetli	7 gün	Ölüm
21.Hasta	ORGANOFOSFAT	Şiddetli	6 gün	Taburcu
22.Hasta	RİSPERİDON, OLANZAPİN, BİPERİDEN	Şiddetli	3 gün	Taburcu
23.Hasta	METOPROLOL, DİLTİAZEM	Orta	6 gün	Taburcu
24.Hasta	METHADONA, EROİN	Hafif	1 gün	Taburcu
25.Hasta	ORGANOFOSFAT	Hafif	2 gün	Taburcu
26.Hasta	AMİTRİPTİLİN	Hafif	4 gün	Taburcu

27.Hasta	PARASETAMOL, KAFEİN, PANTOPRAZOL, FERRUM FUMARAT	Hafif	3 gün	Taburcu
28.Hasta	SİTALOPRAM	Hafif	4 gün	Taburcu
29.Hasta	FOLİK ASİT, PARASETAMOL	Hafif	2 gün	Taburcu
30.Hasta	BİTKİSEL İLAÇ	Orta	19 gün	Taburcu
31.Hasta	PANTOPRAZOL, DİKLOFENAK SODYUM	Hafif	2 gün	Taburcu
32.Hasta	AMOKSİSİLİN, KLAVULANİK ASİT	Hafif	1 gün	Taburcu
33.Hasta	RANİTİDİN	Hafif	6 gün	Taburcu
34.Hasta	ORGANOFOSFAT	Şiddetli	2 gün	Ölüm
35.Hasta	VENLAFAKSİN	Hafif	1 gün	Taburcu
36.Hasta	METOPROLOL, PARASETAMOL	Orta	6 gün	Taburcu
37.Hasta	LASROPRAZOL, SEFUROKSİM AKSETİL	Hafif	3 gün	Taburcu
38.Hasta	İNDOMETAZİN	Şiddetli	5 gün	Taburcu
39.Hasta	LAMOTRİJİN	Şiddetli	4 gün	Ölüm
40.Hasta	PARASETAMOL, AMOKSİSİLİN, KLAVUNİK ASİT	Hafif	3 gün	Taburcu

6. TARTIŞMA

İlk defa 1579 yılında Fransız cerrah Ambrose Pare tarafından pankreatitin tarifi yapılmış olup en son tarifi 1984 yılında Marseille’de gerçekleştirilen uluslararası pankreatit sınıflandırma sempozyumunda netleştirilmiştir. Buna göre akut pankreatit; klinik, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle seyreden pankreas inflamasyonu şeklinde adlandırılmıştır(57). Atlanta’da 1992 yılında pankreatit alanında uzman hekimler klinik temele dayalı olarak pankreatit sınıflandırması geliştirmek üzere toplanmıştır. Bu sempozyuma göre akut pankreatit tanısı şu 3 kriterden 2’sinin varlığı ile konulmaktadır. Bu kriterler: epigastrik bölgeden başlayıp sırta vuran, kuşak tarzında tipik karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz seviyelerinin normal değer aralığının en az 3 katı yükselmesi, görüntüleme bulgularının gösterilmesidir(58). Biz de çalışmamızda akut pankreatit tanısında bu kriterleri kullandık. Ama çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarımız direkt karın ağrısı şikâyetiyle acil servise başvurmamış olup ilaç zehirlenmesi nedeni ile ayaktan ya da başka bir merkezden sevkli olarak gelmiştir. Hastalar ilaç zehirlenmesi nedeni ile takip edilirken ya da ilk geliş muayenesinde karın ağrısı olması üzerine bakılan amilaz değerleri yüksek çıktığından dolayı akut pankreatit tanısı almıştır.

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre her yıl çeşitli zehir maddelerinin alımı ile 300 bin kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir(59). Zehirlenme olgularının sıklığında son yıllarda artış görülmektedir(60). Türkiye’de acil servise başvuran zehirlenme vakalarının sayısının tüm olguların %0.461,57’sini oluşturduğu bilinmektedir(61). Acil servise başvuran bu hastaların çoğunluğunun takip ve tedavisi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yapılmaktadır. Yoğun bakım üniteleri yataklarının %5-14 kadarı zehirlenme vakaları için kullanılmaktadır(62). Bizim çalışmamızdaki 40 hastanın 32’si 3. basamak yoğun bakımda takip edildi. Bu sayının yüksek olmasının nedeni hastanemiz acil servisinde; dahiliye ve anestezi yoğun bakımlarından ayrı olarak toksikoloji yoğun bakım ünitesinin olmasıdır. Bir diğer nedeni de çalışmanın yapıldığı hastanenin bölge hastanesi olması nedeniyle ağır vakaların büyük çoğunluğunun hastanemize başvurmasıdır.

Schmidt ve arkadaşları çalışmalarında ; ilaç entoksikasyonu nedeniyle gelen ve serum amilaz yüksekliği olan hastaları incelemişler ve ilaç alan kadın hasta sayısı erkeklerden daha fazla olduğunu görmüşler(72). Bizim çalışmamızdaki hastaların da 22'si kadın, 18' erkek olup daha önce yapılan çalışmalarla uyumluydu.

Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pankreatitli hastaların yaş ortalaması 62 bulunmuş(63). Yeşiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise ilaç entoksikasyonu ile başvuran hastalardaki yaş ortalaması 28.07 bulunmuş(64). Eroğlu ve arkadaşlarının acil servise zahirlenme nedeni ile başvuran hastaların incelenmesinde yaş ortalaması 27,9 bulunmuş(85). Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 30.33 olup zehirlenme ile başvuran hastaların yaş ortalamasına daha yakın olup akut pankreatitli hastaların yaş ortalamasının altındaydı. Bunun sebebi ele aldığımız vakaların hepsinin ilaç zehirlenmesi olmasıydı.

Yeşiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaç entoksikasyonu olan hastaların ortalama yoğun bakımda kalış süreleri 2,5 gündü(64). İpek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut pankreatitli hastalarda ölenlerin hastanede kalış süresi ortalama 6 gündü(65). Baretto ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ilaca bağlı pankreatit hastalarının ortalama hastanede kaldığı süre 6,7 gündü(68). Bizim çalışmamızdaki ölen hastaların ortalama kaldığı gün ilaç entoksikasyonlu hastaların kaldığı gün ile uyumluydu. Sağ kalan hastaların da ortalama kaldığı gün literatürdeki çalışmalar ile uyumluydu. Ölen hastalar kaldığı gün sayısının düşük olmasının nedeni ilaç entoksikasyonu ile acil servise başvuran hastaların ilk hastaneye başvurduğu andaki kliniklerinin daha kötü olmasıdır. Bu yüzden mortalite daha erken dönemde görülmektedir. İlaçların yarılanma ömürlerini geçtikten sonra vücuttan atılmaya başladığından dolayı ilk birkaç günü atlatan hastaların sağ kalımı yüksektir. İlaça bağlı olmayan akut pankreatitli hastalarda mortalite genellikle sonradan gelişen komplikasyonlara bağlı olduğundan dolayı ölümler daha geç dönemde görülmektedir.

Akut pankreatitte literatür taramalarında ödematöz olan vakalarda antibiyotik rutin önerilmemiş. Ancak Ranson kriterleri 3 ve üzerinde olanlarda pankreatik veya peripankreatik nekrozu olanlarda antibiyotik kullanımı önerilmiş. İmipenem günümüzde akut pankreatit için en sık kullanılan antibiyotiktir, kullanım

şekli intravenöz yoldan 8 saat arayla 3 defa ve 2 hafta boyuncadır (66). İpek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut pankreatit tedavisinden antibiyotik olarak en çok imipenem kullanılmış(65). Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ödematöz pankreatitte antibiyotik önerilmemiş. İnfekte, nekrotik, abseleşme ve ko-enfeksiyonlar varsa: imipenem veya meropenem, 3. Kuşak sefalosporin, piperasilin, mezlosilin ve metronidazol önerilmiş(92). İlaça bağlı akut pankreatitte ise tedavide esas olan ilacın hemen kesilmesidir. Mutlaka kullanılması gereken bir ilaç ise aynı gruptan farklı bir ilaç başlanması gerekir. Bizim çalışmamızda ise hastaların 28'nin tedavisinde antibiyotik kullanılmadı. Nitekim antibiyotik kullanımının da mortalite üzerine herhangi bir etkisi bulunmadı. 18 hastada da kullanılan antibiyotikler literatürde önerilen antibiyotiklerle uyumluydu. Antibiyotik kullanılan hastalar, takip esnasında pnomoni, ARDS, nekrotizan pankreatit gibi komplikasyon gelişenlerdi. Antibiyotik kullanımının istatistiksel olarak mortaliteyi azaltmaya yönelik etkisinin olmamasının bir nedeni de genellikle mortal seyirli ek komplikasyon gelişen şiddetli pankreatit vakalarının tedavisinde kullanılmasıdır.

Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; akut pankreatitli hastalarda, alkol kullanımı, safra taşı, kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlar görülmüş(63). Frey ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada hastaların özgeçmişinde en çok alkol kullanımı ve safra taşı öyküsü vardı(86). Bizim çalışmamızda ise yaşı ileri olan sadece iki hastamızda ek komorbid hastalık vardı. Bunun sebebi çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının düşük olması ve ilaç kullanım öykülerinin olmamasıdır. Ayrıca çalışmamızda biliyer pankreatitli vakalar dışlanmıştır.

Köseklili ve arkadaşları retrospektif olarak akut pankreatitli hastaları incelemişler ve çalışmalarında lokal komplikasyon olarak en sık pankreas psödokisti, peripankreatik sıvı kolleksiyonu, abse, pankreatik nekroz geliştiğini görmüşler. Sistemik komplikasyon olarak da akut böbrek yetmezliği, pnomoni, ARDS, bilateral plevral effüzyon, atelettazi gibi komplikasyonların geliştiğini görmüşler(67). Demirel ve arkadaşlarının akut pankreatitli hastalarda yaptığı çalışmada hastalarda organ yetmezliği, plevral effüzyon, pankreas psödokisti ve abse gibi komplikasyonların geliştiğini görmüşler(87). Bizim çalışmamızdaki hastaların

20'sinde komplikasyon gelişmişti. Hastalarımızda gelişen komplikasyonlar; pnomoni, ARDS, akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, nörolojik problemler gibi sistemik komplikasyonlardı. Hastalarımızda lokal komplikasyon gelişmemişti. Hastalarımız ilaç entoksikasyonu kaynaklı akut pankreatit vakaları olduğundan dolayı sistemik komplikasyon görülme oranı yapılan literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksekti. Bunun bize göre sebebi de muhtemelen ilaçların birden fazla organı etkilemesinden kaynaklıydı. Ayrıca hastaların birden fazla ilaç alması da sistematik komplikasyon görülme ihtimalini arttırmıştır.

Baretto ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 328 akut pankreatitli hastanın 11'inde ilaca bağlı pankreatit geliştiğini tespit etmişler. 11 hastanın 9'u hastalığı hafif, 2 hasta ise hastalığı ağır geçirmiş(68). İpek ve arkadaşlarının akut pankreatitli hastalarda yaptıkları çalışmada; hastalar Atlanta sınıflamasına göre %78,1'i hafif, %21,9'u ağır olarak değerlendirilmiş. Toplam 635 hastadan 16'sı ölmüş(65). Bizim çalışmamızda ise 40 hastanın 20'i hafif, 4'ü orta, 16'sı şiddetli pankreatit atağı geçirdi. 8 hasta ölürken, 32 hasta şifa ile ya da kendi istekleri ile taburcu edildi. Çalışmamızdaki mortalite oranı ve hastalığın şiddeti literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Bunun nedeni; literatürdeki çalışmalarda; ilaca bağlı pankreatitte ele alınan hastalar rutin dozda kullanılan ilaçlara bağlı akut pankreatit gelişmesiydi; bizim çalışmamızda ise genellikle toksik dozda tekli ya da çoklu ilaç alımından kaynaklanan pankreatit gelişmesidir. Buna bağlı olarak hastalarda sistemik komplikasyon görülme oranları literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Hastalarımız organofosfat gibi vücuttaki bütün sistemleri etkileyen ilaçlar aldıkları için hastalığın şiddeti ve mortalitesi yüksekti. 40 hastanın 20'si yüksek dozda çoklu ilaç alımına bağlı akut pankreatit olmuştu. Akut pankreatit ile ilgili şimdiye kadar yapılan çalışmaların hemen hemen hepsinde etyolojide en sık neden lokal etkili biliyer sebebler suçlanmış. Çalışmamızdaki asıl etyolojik neden sistemik etkili tekli ya da çoklu ilaçlar suçlandığı için mortalite oranı bu yüzden yüksek bulundu.

Yıldız ve arkadaşlarının pankreatitli 178 hastanın retrospektif olarak incelediği çalışmada laboratuvar değerlerinin mortalite üzerine etkisi araştırılmış; üre, kreatinin, ALT ve GGT'nin mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuş(63). Ferreira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP, lökosit, ve kreatinin değerinin yüksekliği pankreatit şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuş(91). Bizim çalışmamızda ise sadece kreatinin yüksekliği mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca çalışmamızdaki ölen hastaların glukoz, amilaz, CRP, bilirubin, üre, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP ve LDH değerleri sağ kalan hastalara göre yüksek bulundu. Bu da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu. Bunun nedeni bu değerlerin yüksek çıktığı hastalarda mortal seyreden komplikasyonların ortaya çıkmasıydı.

Organofosfatlar(OF'lar) tarımda ilaçlama amacıyla özellikle ülkemiz gibi tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber ucuz, kolay elde edilebilir ve kullanımı kontrolsüzdür. Bir tarım bölgesi olan yöremizde kazayla olabildiği gibi daha çok suisid amaçlı OF zehirlenmeleriyle sık karşılaşılmaktadır. OF'lar birçok yolla absorbe edilebilir; transdermal, transkonjunktival, pulmoner, gastrointestinal, genitoüriner mukoza yoluyla olabilir. Özellikle erken dönemde tedavi edildiği takdirde sekelsiz iyileşme şansı yüksektir. Diğer yandan tedavi edilmeyen ya da tedaviye geç başlananlarda OF zehirlenmelerinin mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir(69). Organofosfatların neden olduğu klinik belirtiler arasında hipersalivasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kas fasikülasyonları, bradikardi ve hipotansiyon bulunur. Ciddi durumlarda, nöbet, solunum yetmezliği, şok ve ölüm meydana gelebilir. OF'nin nadir bir komplikasyonu da akut pankreatittir, mekanizması ise pankreastan ekzokrin sekresyonunu kolaylaştırıp, Oddi sfinkteri kontraksiyonu yaparak pankreas kanalının iç basıncının artmasına neden olur. Daha sonra, organofosfat nedeniyle aşırı asetilkolinin salınımı olur, bu da vater ampullasının ve pankreas kanalının fonksiyonel olarak tıkanmasına neden olur. Sonuç olarak pankreatik asiner hücreler uyarılır ve interstisyel pankreatite yol açar. Organofosfat entoksikasyonuna bağlı akut pankreatit gelişme riski %5,7-%29 arasından değişmektedir. OF'ye bağlı amilaz yüksekliği sık görülen bir bulgudur. Bu yüzden pankreatit tanısını görüntüleme yöntemleri ile doğrulamak gerekir(70). Literatür taramalarında OF'ye bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmiştir. Bildirelen vakaların çoğu şiddetli nekrotizan pankreatittir. Literatürde OF'lara bağlı gelişen ciddi akut pankreatit vakaları olgu sunumu şeklindedir. Panieri ve arkadaşlarının yaptığı birinci olguda OF zehirlenmesi

sonucunda abdominal disfonksiyon gelişmiş ve abdominal tomografide nekrotizan pankreatit olduğu görülmüştür. Hastanın takibinde 2. gün laparotomi yapılmış ve hemorajik nekrozun olaya eşlik ettiği görülmüştür. Bu hasta 14. günde ölmüştür(88). İkinci olguda ise yine OF ile zehirlenen hastada asit ve peritonizm bulguları tespit edilmiş fakat ultrasonografide teşhis konulamamış ve hastaya laparotomi uygulanmıştır(88). Hsiao ve arkadaşlarının rapor ettikleri mevinphos zehirlenmeli bir hastada karın ağrısı olmaksızın amilaz ve lipaz yüksekliği tespit edilmiş ve abdominal tomografide pankreasda yaygın ödem saptanmıştır(89). Ülkemizde ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada da bir organofosfat olan metilparatyon'un akut pankreatit yapıcı etkisi anlamlı bulunmuştur(69). Bizim çalışmamızdaki 40 hastanın 9'unda organofosfat alımına bağlı akut pankreatit gelişmişti. İki vaka hastalığı hafif geçirirken, 7 vaka ağır geçirdi ve bu vakaların 4'ü öldü. OF'ye bağlı akut pankreatitin şiddeti, yapılan literatür çalışmalarıyla uyumluydu. Hastalığın bu kadar mortal seyretmesinin nedeni OF'lerin ciddi kardiyak ve pulmoner etkilerinin olmasına bağlandı. Bu yüzden vakaların çoğunda sistemik komplikasyonlar görülmektedir.

Parasetamol tüm dünyada ve ülkemizde ucuz, kolay ulaşılabilmesi nedeni ile özkıyım amacıyla en çok kullanılan ilaçtır. Daha önce ilaç entoksikasyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda tek başına en çok kullanılan ilaç olarak parasetamol bulunmuş(94,95,96,97,98). Parasetamole bağlı AP nadir de olsa görülmektedir. Terapötik parasetamol dozu 4 saatte bir 10-20 mg/kg'dır. Toksisite ise 140 mg/kg üzerinde veya erişkinde 6-10 gram üzerinde doz alımında oluşur(71). Schmidt ve arkadaşları çalışmalarında 814 parasetamol entoksikasyonu vakasını değerlendirmiş; 246 olguda hiperamilazemi, 8 olguda AP görmüşler(72). Ayrıca yüksek doz parasetamole bağlı hemorajik ve nekrotizan AP olguları da bildirilmiştir(73). Igarashi ve arkadaşları yüksek doz parasetamol alımı sonrası akut pankreatit ve metabolik asidoz gelişen bir olgu bildirmiştir(90). Parasetamole özgü bir reaksiyonun akut pankreatitte rol oynaması muhtemeldir. Bu kendine özgü reaksiyonlar; aşırı duyarlılık reaksiyonlarına sekonder gelişen, toksik bir metabolitin neden olduğu veya zararlı maddelerin birikmesinden kaynaklı olabilir(74). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak en çok alınan ilaç parasetamoldu. Toplam 40 hastanın 10'u parasetamol almıştı. Bu vakalardan 1 tanesi sadece parasetamol alırken diğerleri

başka ilaçlarla beraber almıştı. Hastaların çoğu hastalığı hafif bir şekilde atlarken bir vaka ölmüştü. Ölen hasta parasetamolle beraber kafein ve kodein almıştı. Parasetamole bağlı entoksikasyonun bu kadar sık görülmesinin bir nedeni de üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomatik tedavisi için reçete edilen kombine ilaçların içinde yer almasıdır. Özellikle kodein ve kafein ile kombine edilmiş bir şekilde piyasada bulunmaktadır. Hastaların prognozunu iyi olmasının nedeni acil servise başvurdıkları anda tedavide asetaminofen antidotu olan n-asetil salisilik asitin erken başlanmasıdır.

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tüm dünyada ve ülkemizde enflamatuvar durumlarda ve ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu grup ilaçlar ülkemizde kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeniyle özkıyım amaçlı sık kullanılmaktadır(2). Bu ilaçların en sık yan etkileri gastrointestinal sistem üzerine olmakla beraber literatürde nadirde olsa da akut pankreatit bildirilmiştir(75). Naproksene bağlı akut pankreatit gelişiminin patofizyolojisi net olarak bilinmemesine rağmen oksidatif stresin en önemli etken olduğu düşünülmektedir. Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu nonsteroid ilaçlara bağlı pankreatit patogenezinde rol oynadığı ve glutatyon tükenmesi ile artan oksidatif stres pankreatitin hafiften ciddi evrelere ilerlemesine neden olabileceği bildirilmiştir(76,77). Literatürlerde Naproksen, Selekoksisib, Ketorolak, Sulindac ve indometazine bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmiştir. Naproksene bağlı bildirilen akut pankreatitin oluşması yüksek doz alımına bağlanmış olup diğer vakaların çoğu tek doz ya da uzun süreli kullanıma bağlanmış ve akut pankreatit gelişmiştir(78). Bizim çalışmamızda 3 hasta NSAİİ almıştı. Hastalardan 1'i sadece indometazin, 1'i çoklu ilaç alımıyla beraber flurbiprofen, diğer hastada pantoprazol ile beraber diklofenak sodyum almıştı. 3 hasta da hastalığı hafif bir şekilde geçirmiş olup şifa ile taburcu oldu.

Antiepileptik ilaçlar terapötik aralığının dar olması nedeniyle tedavi dozlarında bile zehirlenmeye yol açabilirler. Daha önce yapılan çalışmalarda da Valproik asit, ve lamotrijine bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmiştir(79). Bizim çalışmamızda iki hastada yüksek doz antiepileptik ilaç alımına bağlı akut pankreatit

gelişmişti. Bir hasta Valproik asit ve Levetrisetam beraber almıştı. Diğer hasta da yüksek doz lamotrijin alımına bağlı akut pankreatit gelişti.

Alkol bazı batı ülkelerinde en sık genel itibariyle de biliyer sebeplerden sonra ikinci en sık pankreatit nedenidir(93.99). Akut pankreatit uzun süreli alkol kullanıma bağlı gelişir(100). Bizim çalışmamızda 3 hasta alkol almıştı. 1 hasta sadece alkol almışken diğer iki hasta alkolle beraber uyuşturucu madde almıştı. 3 hastamızda daha önce de alkol kullandıkları için pankreatitin nedeni uzun süreli alkol kullanımına bağlı da olabilir ya da alınan diğer ilaçlara bağlı da olabilir.

Pradeep Kathi ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada uzun süreli omperazol kullanıma bağlı akut pankreatit vakası bildirilmiştir(80). Literatürde genel olarak uzun süreli proton pompa inhibitörü(PPI) kullanımına bağlı çok sayıda akut pankreatit vakaları vardır. Ama yüksek dozda PPI kullanımına bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise yapılan yayınlardan farklı olarak 3 hasta yüksek doz PPI kullanımı sonrası akut pankreatit gelişmiştir. Bildirilen vakaların çoğu omeprazole bağlı olup, çalışmamızdaki hastalar; esomperazol, lansoprazol pantoprazol almıştı. PPI'lerin akut pankreatite neden olma patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Atay ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada 67 hastanın 7'sinde antihipertansif ilaç kullanımına bağlı akut pankreatit geliştiği görülmüş(81). Literatürde antihipertansif ilaç kullanıma bağlı çok sayıda akut pankreatit vakası bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 3 hasta toksik dozda antihipertansif ilaç almıştı. Alınan ilaçlar; beta blokör, kalsiyum kanal blokörü ve ACEİ idi. Hastalarımızın aldığı ilaçlar ile yapılan diğer çalışmalarda hastaların aldıkları ilaçlar aynıydı. Antihipertansif ilaçlar direkt toksik etki, iskemi ve pankreas sıvısının viskozitesinde artmaya neden olarak akut pankreatit yaparlar(82).

Barreto ve arkadaşlarının(68) yaptığı çalışmada, 11 hastada ilaca bağlı akut pankreatit gelişmiş. İki hasta kodein almış. Bizim çalışmamızda da 2 hasta başka ilaçlarla beraber kodein almıştı. Yapılan çalışmada hastalar rutin tedavi dozunda almışken bizim hastalarımız toksik dozda başka ilaçlarla beraber almıştı. Bu yüzden vakalarımızda tamamen kodeine bağlı akut pankreatit gelişti diyemeyiz.

Kanabinoidlere bağlı literatürde çok sayıda bildirilen akut pankreatit vakası mevcuttur(83). Kanabinoidlerin akut pankretite neden olma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir(84). Bizim çalışmamızda da 5 hastanın aldığı ilaçlar arasında kanabinoid türevi ilaçlar vardı.

Bir hastamız amoksisilin ve klavulanik asit almıştı. Literatürde bu ilaca bağlı sınırlı sayıda pankreatit vakası bildirilmiştir ve pankreatit yapma mekanizması bilinmemektedir(54,101,102,103,104,). Hastalarımızın aldığı diğer ilaçlar arasında; vitaminler, antidepresan ilaçlar, ranitidin vardı. Literatürde bu ilaçların toksik dozuna bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmemiştir. Ama hastalar bu ilaçların yanında başka ilaçlar da aldığı için akut pankreatitin nedenini bu ilaçlara bağlamak zordur.

7. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda;

-İlaca bağlı gelişen akut pankreatit vakalarının mortalite oranı diğer etyolojilere bağlı gelişen akut pankreatit vakalarının mortalite oranına göre daha yüksek olduğunu,

-Atlantaya göre sınıflandırdığımız ağır vaka grubuna giren hastaların mortalitesinin yüksek olduğunu,

-Kreatinin yüksekliğinin mortaliteyi arttırdığını,

-Organofosfat alımının akut pankreatitte mortaliteyi arttırdığını,

-Birden fazla ilaç alımı olan hastada akut pankreatitin hangi ilaca bağlı geliştiğini bilmenin zor olduğunu,

-Toksik dozda ilaç alımı sonrasında akut pankreatit gelişiminin ciddi morbidite ve mortaliteye neden olduğunu,

-Çoklu ilaç kullanımı sonrasında akut pankreatit gelişebileceğini ve hızlı bir şekilde tedavi yapılırsa mortalitenin azalabileceğini saptadık.

8. KAYNAKLAR

1. Vanwoerkom Ryan; Adler Douglas G. Acute pancreatitis: review and clinical update. Hosp Physician, 2009, 45.1: 9-19.
2. Vege SS, vd. Pankreatit. GI Epidemiyolojisi, 2007.
3. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 • Ocak 2002; s. 239-262
4. Balani Anil R.; Grendell James H. Drug-induced pancreatitis. Drug safety, 2008, 31.10: 823-837.
5. Urbanek Karel, et al. Acute pancreatitis induced by drugs. In: Acute pancreatitis. IntechOpen, 2012.
6. Banks P. A.; Freeman M. L. Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol, 2006, 101.10: 2379-2400.
7. Jones Mark R., et al. Drug-induced acute pancreatitis: a review. Ochsner Journal, 2015, 15.1: 45-51.
8. Mcarthur Katherine E. Drug-induced pancreatitis. Alimentary pharmacology & therapeutics, 1996, 10.1: 23-38.
9. Badalov Nison, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clinical gastroenterology and hepatology, 2007, 5.6: 648-661. e3.
10. Türkmen A. Dopamin, kortizol, düşük molekül ağırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40'ın akut pankreatit üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel çalışma. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (uzmanlık tezi) 1994
11. Bernard Claude. Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine: faites au Collège de France. JB Baillière et fils, 1855.
12. Ranson J. H., et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. Annals of surgery, 1974, 179.5: 557.
13. Opie Eugene L. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. Am J Med Sci, 1901, 121.1: 27-42.
14. Barnes S. A., et al. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 2002.
15. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In: SabistonDC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001; 116-25.
16. Banks Peter A. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut, 2013, 62: 102-111.

17. Current Diagnosis & Treatment: Surgery, Thirteenth Edition, Chapter 26. Pankreas.
18. Çimen A. Pankreasın Anatomisi içinde Çimen A (yazar). Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 1992; 333-5
19. FROSSARD, J. L. Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet, 2008, 371: 143-152.
20. Fernandez-Cruz Laureano, et al. Late outcome after acute pancreatitis: functional impairment and gastrointestinal tract complications. World journal of surgery, 1997, 21.2: 169-172.
21. Silen W. Akut pankreatit. In: Silen W, Cope Z, editörler. Cope'in Akut Karınlarda Erken Teşhisi. 18th ed. New York, NY: Oxford Üniversitesi Yayınları; 1999. sayfa 123-131.
22. Mitchell RM, Byrne MF, Pankreatit Baillie J. Lancet. 2003 26 Nisan; 361 (9367): 1447-1455.
23. Swaroop Vege Santhi; Chari, Suresh T.; Clain Jonathan E. Severe acute pancreatitis. Jama, 2004, 291.23: 2865-2868.
24. Dickson, A. P.; Imrie C. W. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. Surgery, gynecology & obstetrics, 1984, 159.4: 343-347.
25. Nadkarni Nikhil A.; Khanna, Sahil; Vege Santhi Swaroop. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. Pancreas, 2013, 42.6: 924-931.
26. Kaurich, Tracie. Drug-induced acute pancreatitis. In: Baylor University Medical Center Proceedings. Taylor & Francis, 2008. p. 77-81.
27. Ranson JH, Turner JW, Güller DF, Rifkind KM, Spencer FC. Akut pankreatitte solunum komplikasyonları. Ann Surg. 1974 Mayıs; 179 (5): 557-566. [PubMed]
28. Ducarme G., et al. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. Journal of Perinatology, 2014, 34.2: 87.
29. Fortson Mark R.; Freedman Sandra N.; Webster III Paul D. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. American Journal of Gastroenterology, 1995, 90.12.
30. Tietz Norbert W.; Shuey Denise F. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. Clinical chemistry, 1993, 39.5: 746-756..
31. Neoptolemos J. P., et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. The Lancet, 1988, 332.8618: 979-983.
32. Banks Peter A.; Freeman Martin L. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology, 2006, 101.10: 2379.

33. McMahon Colm J. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdominal imaging*, 2008, 33.1: 6-9.
34. Sağlamkaya Ugur, et al. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. *Pancreas*, 2002, 24.3: 264-268.
35. Anderson Roland, et al. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2004, 39.9: 891-894.
36. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008;92:889-923, ix-x
37. Taylor EW, Dunham RH, Block JH. Laparoscopic management of gallstone pancreatitis. *J Laparoendosc Surg* 1994; 4: 121-125
38. Knaus, William A., et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 1985, 13.10: 818-829.
39. Blanche Martin Terre, et al. (ed.). *Research in practice: Applied methods for the social sciences*. Juta and Company Ltd, 2006.
40. Underwood T. W.; Frye C. B. Drug-induced pancreatitis. *Clinical pharmacy*, 1993, 12.6: 440-448.]
41. Akut pankreatitte Griesbacher T. Kallikrein-kinin sistemi: B (2) bramidinin antagonistleri ve kallikrein inhibitörlerinin potansiyeli. *Farmakoloji*. 2000 Nisan; 60 (3): 113-120.
42. Thisted Henriette, et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2006, 23.1: 185-190.
43. Frick Thomas W., et al. Drug-induced acute pancreatitis: further criticism. *Digestive Diseases*, 1993, 11.2: 113-132.
44. Sinclair D. Barry; Berg Marjorie; Breault Rene. Valproic acid—induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *Journal of child neurology*, 2004, 19.7: 498-502.
45. Alves Carlos; Batel-Marques Francisco; Macedo Ana F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes research and clinical practice*, 2012, 98.2: 271-284.
46. Faillie Jean-Luc, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta diabetologica*, 2014, 51.3: 491-497.

47. Rouse Rodney ve diğ. Yüksek yağlı diyet ve GLP-1 ilaçları farelerde pankreas yaralanmasına neden olur. Toksikoloji ve uygulamalı farmakoloji , 2014, 276.2: 104-114.
48. Steinberg W. M. Predictors of severity of acute pancreatitis. Gastroenterology Clinics of North America, 1990, 19.4: 849-861.
49. Vege Santhi Swaroop; Whitcomb D. C.; Ginsburg C. H. Predicting the severity of acute pancreatitis. Available in: <http://www.uptodate.com/contents/predicting-the-severity-of-acute-pancreatitis>, 2011..
50. Krathwohl David R.; Anderson Lorin W. A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives. Longman, 2009.
51. Badakov Nison, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clinical gastroenterology and hepatology, 2007, 5.6: 648-661. e3.
52. Menecier Didier, et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. Gastroentérologie clinique et biologique, 2007, 31.8-9: 664-667.
53. Gullo Lucio, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. Pancreas, 2002, 24.3: 223-227..
54. Hanline JR, M. H. Acute pancreatitis caused by ampicillin. Southern medical journal, 1987, 80.8: 1069.
55. Trivedi Chirag D.; Pitchumoni C. S. Drug-induced pancreatitis: an update. Journal of clinical gastroenterology, 2005, 39.8: 709-716.
56. Talukdar Rupjyoti; Vege Santhi Swaroop. Recent developments in acute pancreatitis. Clinical gastroenterology and hepatology, 2009, 7.11: S3-S9.
57. Singer Manfred V.; Gyr Klaus; Sarles Henri. Revised classification of pancreatitis: report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984. Gastroenterology, 1985, 89.3: 683-685.
58. Brandley Edward L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Archives of surgery, 1993, 128.5: 586-590..
59. Thundiyil Josef G., et al. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. Bulletin of the World Health Organization, 2008, 86: 205-209.
60. Özcan Nurhan; İkinciogulları Didem. Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2009, 66.Supp: ER-3: 29-58.

61. Akköse S., et al. Epidemiology of poisoning in adults: a 5 year study. *Acil Tıp Dergisi*, 2003, 3.1: 8-10.
62. Irwin Richard S .; Rippe James M. *Pharmacology, Overdose and Poisoning. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine* , 2014.
63. Nalbur İsmail Hakkı. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi acil servisine başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda nütisyonel durumun değerlendirilmesi. 2014. Master's Thesis. Trakya Üniversitesi.
64. Yeşiler Fatma İrem; Şendur Ümit Gökhan; Demiroğlu Gamze Inan. Examination of acute intoxication cases in intensive care unit. *Journal of Aegean Medical Sciences* , 2019, 2.1: 14-18.
65. Ramazan İPEK, Orhan SEZGİN; Akut Pankreatit Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi; Mersin-2015
66. Pekmezci S. Approach and treatment in acute pancreatitis, Hepato-biliary system and pancreas diseases. *Symposium Series* , 2002, 28: 239-262.
67. Köseklı Mehmet Ali. Retrospective analysis of 134 cases with acute pancreatitis. 2013.
68. Barreto Savio George; Tiong Leong; Williams Randall. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP. Journal of the Pancreas*, 2011, 12.6: 581-585.
69. Organofosfat Zehirlenmelerinde Akut Pankreatit. Deneysel çalışma, Betül GÜLAP, Yüksel GÖKER. Adana- 2002
70. Yoshida Shozo, et al. Much caution does no harm! Organophosphate poisoning often causes pancreatitis. *Journal of intensive care*, 2015, 3.1: 21.
71. Demirsoy Hüseyin, et al. Acute Pancreatitis Due to Paracetamol: Case Report. *Sakarya Journal of Medicine* , 2.1: 52-55.
72. Schmidt L. E.; Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2004, 20.2: 173-179.
73. Caldarola Vincent, et al. Hemorrhagic pancreatitis associated with acetaminophen overdose. *American Journal of Gastroenterology*, 1986, 81.7.
74. Igarashi Hisato, et al. Acetaminophen-induced acute pancreatitis. A case report. *JOP*, 2009, 10.5: 550-3.
75. Battilocchi B., et al. Drug-induced acute pancreatitis: a personal contribution. *Chirurgia italiana*, 2002, 54.5: 605-612.

76. Rahman Sakawat H., et al. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2004, 126.5: 1312-1322..
77. Othman A. I.; El-Missiry M. A.; Amer M. A. The protective action of melatonin on indomethacin-induced gastric and testicular oxidative stress in rats. *Redox Report*, 2001, 6.3: 173-177.
78. Akıncı Emine; Kocaşaban Dilber Üçöz; Coşkun Figen. A Case of Acute Pancreatitis Due to High Dose Naproxen Intake.
79. Gök Şule, et al. Antiepileptic Drug Intoxications. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences Emergency Medicine*, 2006, 2.46: 112.
80. Kathi Pradeep, et al. Omeprazole-Associated Necrotizing Pancreatitis. *American journal of therapeutics*, 2019..
81. Atay Ahmet Engin, et al. Acute pancreatitis due to antihypertensive drug use. *Civilization Medical Journal*, 28.3: 136-140.
82. Urbanek Karel, et al. Acute pancreatitis induced by drugs. In: *Acute pancreatitis*. IntechOpen, 2012.
83. Grant Paul; Gandhi Pankaj. A case of cannabis-induced pancreatitis. *Jop*, 2004, 5.1: 41-43.
84. Goyal Hemant, et al. Severity and outcomes of acute alcoholic pancreatitis in cannabis users. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 2.
85. T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Sercan EROĞLU. Prof. Dr. Mehmet Mahir ÖZMEN. Acil Servise Özkıym Amaçlı İlaç Alma Şikâyetiyle Başvuran Hastalarda Görülen Elektrolit Bozuklukları Ankara 2013
86. Frey Charles F., et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*, 2006, 33.4: 336-344.
87. Demiral Gokhan, et al. Retrospective evaluation of patients with acute pancreatitis. *Goztepe Medical Journal* , 2011, 26: 4-9.
88. Panieri Eugenio, et al. Severe necrotizing pancreatitis caused by organophosphate poisoning. *Journal of clinical gastroenterology*, 1997, 25.2: 463-465.
89. Hsiao Cheng-Ting, et al. Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1996, 34.3: 343-347.
90. Igarashi Hisato, et al. Acetaminophen-induced acute pancreatitis. A case report. *JOP*, 2009, 10.5: 550-3.

91. De Figueiredo Ferreira Alexandre, et al. Acute pancreatitis gravity predictive factors: Which and when to use them?. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva: ABCD= Brazilian Archives of Digestive Surgery*, 2015, 28.3: 207.
92. İnce Ali Tüzün; Yıldız Kemal; Baysal Birol. Acute pancreatitis. *Kocaeli Medical Journal* , 1.3: 50-58..
93. Roberts S. E., et al. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2013, 38.5: 539-548.
94. Gunnell David; Murray Virginia; Hawton, Keith. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 2000, 30.4: 313-326.
95. Gunnell David, et al. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified?. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1997, 51.2: 175-179.
96. Gow Paul J.; ANGUS, Peter W. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: An 8-year experience. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 1999, 14.8: 817-821.
97. Larson Anne M., et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 2005, 42.6: 1364-1372.
98. Moller Lene Ruge, et al. Hospital discharges and 30-day case fatality for drug poisoning: a Danish population-based study from 1979 to 2002 with special emphasis on paracetamol. *European journal of clinical pharmacology*, 2004, 59.12: 911-915.
99. Wang Guo-Jun, et al. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009, 15.12: 1427.
100. Irving Hyacinth M.; Samokhvalov Andriy V.; Rehm Jürgen. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *Jop*, 2009,
101. Campo Lyna M., et al. Amoxicillin-Clavulanic Acid Induced Pancreatitis: A Case Report: 202. *American Journal of Gastroenterology*, 2015, 110: S89.
102. Cerezo Ruiz A., et al. Acute pancreatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid. *Gastroenterologia y hepatologia*, 2015, 38.6: 410.
103. Sammett David; Greben Craig; Sayeed-Shah Umer. Case Report: Acute Pancreatitis Caused by Penicillin. *Digestive diseases and sciences*, 1998, 43.8: 1778-1783.
104. Galind C., et al. Acute pancreatitis associated with hepatotoxicity induced by amoxicillin-clavulanic acid. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 1995, 87.8: 597-600.

